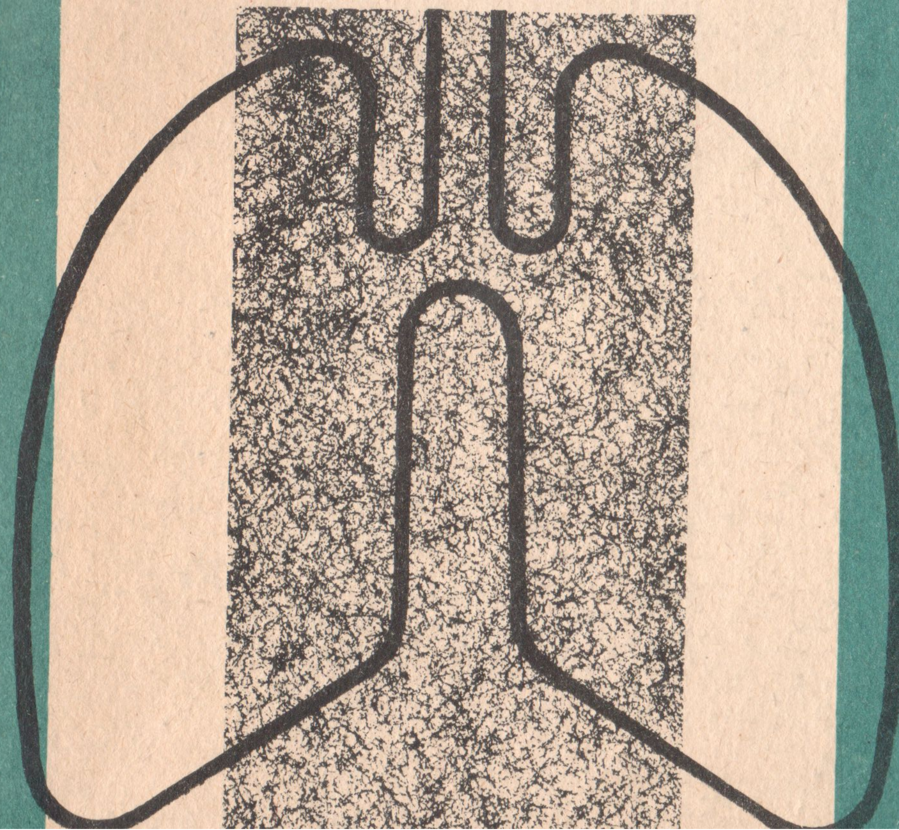
EDITURA MILITARĂ

Lei 15,50

Maior Dr. LUCIAN TIBERIU ISPAS
Dr. ADRIAN STREINU-CERCEL

PNEUMONIILE INFECȚIOASE BACTERIENE



Maior Dr. LUCIAN TIBERIU ISPAS
Dr. ADRIAN STREINU-CERCEL

PNEUMONIILE INFECȚIOASE BACTERIENE



EDITURA MILITARĂ, BUCUREȘTI, 1988

Revizia și controlul științific
al lucrării au fost asigurate
de dr. FLORIN CĂRUNTU

Redactor : Colonel ing. DORIN DIMITRIU
Tehnoredactor : GH. CUCOȘ
Coperta : MIRCEA VLAD

Bun de tipar : 23.11.1988. Apărut : 1988.
Coli tipar : 17,50. B 10688.

Tiparul executat sub comanda nr. 1119 la
Întreprinderea poligrafică „13 Decembrie 1918"
str. Grigore Alexandrescu nr. 89—97, București
Republica Socialistă România

INTRODUCERE

În Programul-Directivă de cercetare științifică, dezvoltare tehnologică și de introducere a programului tehnic în perioada 1981-1990 și direcțiile principale pînă în anul 2000 se arată că obiectivul fundamental al cercetării în domeniul medicinii „...trebuie să-l constituie menținerea și întărirea sănătății fizice și intelectuale a tuturor cetățenilor patriei, prelungirea duratei active, dezvoltarea viguroasă a omului, a întregului nostru popor. În acest scop cercetarea va pune accentul pe cunoașterea aprofundată a proceselor funcționale ale organismului uman și valorificarea pe scară largă a cuceririlor biologiei moderne, pentru prevenirea și reducerea îmbolnăvirilor" [1].

Lucrarea de față — prin modul de abordare a tematicii și datele prezentate — se înscrie în cadrul măsurilor de politică sanitară luate de partidul și statul nostru pentru a contribui la profilaxia, depistarea precoce și tratarea adecvată a unor boli care, prin frecvența și gravitatea

[1] *Programul-Directivă de cercetare științifică, dezvoltare tehnologică și de introducere a progresului tehnic în perioada 1981-1990 și direcțiile principale pînă în anul 2000,* în volumul *Congresul al XIII-lea al Partidului Comunist Român,* Editura Politică, București, 1981, p. 749—750.

lor, aduc serioase și multiple prejudicii pe planul sănătății populației.

Am considerat oportună prezentarea încă de la început a unui capitol de ansamblu privind cadrul nosologic al pneumoniilor prin elaborarea unui algoritm de diagnostic, tratament și urmărire a evoluției acestor boli. În următoarele opt capitole sînt descrise elemente sintetice de epidemiologie, etiopatogenie, diagnostic, terapie, evoluție, prognostic și profilaxie în pneumoniile bacteriene cu etiologie precizată. Ultimul capitol cuprinde particularitățile pneumoniilor contractate de subiecții imunodeprimați. În lucrare, alături de aspectele teoretice, sînt inserate și cîteva cazuri clinice severe de pneumonii tratate în Spitalul Militar Central București.

Prin problematica abordată, cartea se adresează deopotrivă medicilor generaliști, epidemiologi, pneumoftiziologi, cît și studenților în medicină din anii superiori.

Ținem să mulțumim pe această cale dr. Florin Căruntu, care ne-a susținut și îndrumat cu deosebită exigență și competență științifică în elaborarea acestei monografii. Aducem totodată viile noastre mulțumiri celor două unități spitalicești — Spitalul Militar Central București și Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Colentina București — ale căror condiții de muncă și formare stau la baza strădaniilor înmănuncheate în lucrarea de față.

AUTORII

CAPITOLUL 1

CADRUL NOSOLOGIC AL PNEUMONIILOR BACTERIENE. ALGORITM DE DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI URMĂRIRE A EVOLUȚIEI ÎN PNEUMONIILE INFECȚIOASE

Pneumoniile sînt boli inflamatorii pulmonare, caracterizate prin apariția unui exudat inflamator, fie predominant intraalveolar — în cazul pneumoniilor alveolare —, fie predominant interstițial — în cazul pneumoniilor interstițiale.

Diferențierea pneumoniilor se poate face în funcție de foarte multe criterii, după cum urmează :

În funcție de *distribuția anatomică* pneumoniile pot fi: lobare, segmentare sau lobulare (bronhopneumonii care de regulă interesează ambii plămîni, spre deosebire de pneumoniile lobare și segmentare, care de obicei sînt localizate la nivelul unui plămîn).

După *modalitatea de apariție*, majoritatea pneumoniilor sînt primare, cele secundare fiind de fapt complicații în cadrul altor procese patologice.

Din punct de vedere *etiopatogenic* pneumoniile pot fi infecțioase (bacteriene, virale, parazitare etc.) sau neinfecțioase (chimice, alergice, neoplazice primare sau metastatice, posttulburări circulatorii pulmonare etc.).

De asemenea în funcție de *natura exudatului* ce se constituie ca urmare a procesului inflamator, pneumoniile alveolare — în principal — pot fi de tip :

— alveolită seroasă care în lumenul alveolar prezintă un exudat seros cu puține celule (leucocite, hematii sau celule alveolare descuamate) ;

— alveolită catarală, ce prezintă un exudat seros dar bogat în celule alveolare descuamate, precum și în macrofage alveolare ;

— alveolită fibrinoasă, caracterizată printr-un exudat fibrinos ;

— alveolită hemoragică, a cărei exudat este bogat în hematii ;

— alveolită leucocitară, a cărei exudat prezintă foarte multe granulocite neutrofile.

Caracterele alveolitelor exudative variază foarte mult în funcție de etiopatogenia procesului pneumonic, precum și de reactivitatea organismului, care dictează mărimea teritoriului pulmonar afectat, evoluția și deci implicit forma anatomoclinică — definibilă uneori radiologic.

În pneumoniile interstițiale modificările patologice sînt la nivelul septurilor alveolare, avînd drept consecințe îngroșarea acestora cu îngustarea corespunzătoare a lumenului alveolar, fiind interesate însă și alte zone ale interstițiului pulmonar.

Aceste leziuni apar ca urmare a exudării și proliferării celulare sau a reacțiilor vasculocirculatorii, putîndu-se asocia și cu procese exudative intraalveolare.

S-ar părea deci că unul din criteriile majore de clasificare a pneumoniilor este cel etiopatogenic, care dictează de altfel și indicația terapeutică.

Din aceste considerente — dată fiind multitudinea agenților etiologici ce pot sta la baza unui proces pneumonic alveolar sau interstițial — pare evidentă necesitatea elaborării unui algoritm de diagnostic, tratament și urmărire a evoluției proceselor pneumonice, mai ales a celor infecțioase.

Pneumoniile infecțioase pot fi cantonate la nivel alveolar, la nivel interstițial sau, foarte rar, pot fi mixte. Cele situate la nivel alveolar sînt generate de bacterii piogene, iar cele de la nivelul interstițiului de alte bacterii decît cele clasic piogene precum și de către virusuri, fiind încadrate în categoria pneumoniilor atipice.

În fața unui pacient cu o afecțiune pulmonară se pun următoarele întrebări :

— Este sau nu pneumonie ?

— În cazul răspunsului afirmativ, ce fel de pneumonie este — alveolară sau interstițială ?

— Ce formă clinică îmbracă — severă, moderată sau ușoară ?

— Care este agentul etiologic probabil ?

— Care sînt criteriile de urmărire a evoluției cazului ?

— Necesită sau nu urmărire ulterioară ?

Răspunsurile la aceste întrebări se obțin în urma elaborării unei suite de diagnostice diferențiale : diagnosticul diferențial de entitate clinică, diagnosticul diferențial etiologic și diagnosticul diferențial al pneumoniilor trenante.

Diagnosticul diferențial de entitate clinică urmează să dea răspunsurile la întrebările : dacă este pneumonie, dacă aceasta este alveolară sau interstițială și, respectiv, forma clinico-radiologică ce o îmbracă.

În funcție de rezultatul primei etape de diagnostic diferențial, următoarea etapă, cea a diagnosticului diferențial etiologic al pneumoniilor — alveolare sau interstițiale —, are drept scop final instituirea unui tratament cît mai corect din punct de vedere etiologic.

Atunci cînd este cazul, diagnosticul diferențial al pneumoniilor trenante se efectuează pentru a stabili criteriile de urmărire a evoluției bolii, precum și necesitatea supravegherii ulterioare a unor cazuri.

1.1. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL ENTITĂȚII CLINICE

Pneumoniile infecțioase conduc la :

— instalarea sindromului infecțios sistemic, caracterizat prin febră, stare de rău etc. ;

— alterarea funcției pulmonare și apariția unor modificări locale pulmonare (semne de focar), exprimate prin dispnee, tuse, expectorație, matitate etc. ;

— modificarea patologică a valorilor unor probe de laborator și paraclinice, care sugerează în mod indirect inflamația țesutului pulmonar, cum ar fi prezența unei predominanțe bacteriene și de polimorfonucleare în număr crescut în frotiul de spută proaspătă colorat Gram și

respectiv cu albastru de metilen, opacități pulmonare vizualizate radiologic, cînd examenul radiologic se poate efectua.

Aceste informații conduc, în general, la orientarea spre diagnosticul de pneumonie (Tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1

ELEMENTELE DIAGNOSTICULUI DE SUSPICIUNE ÎNTR-O PNEUMONIE ACUTĂ

ELEMENTE CLINICE	Sindromul infecțios sistemic	— febră — frison — tahicardie — stare de rău — facies vultuos etc.
	Modificări pulmonare;	— funcționale — tahipnee — dispnee — tuse ± expectorație — locale — matitate/submatitate — raluri — junghi intercostal — freamăt pectoral — frecătură pleurală
ELEMENTE DE LABORATOR ȘI PARACLINICE	Modificări ale unor probe:	— de laborator — examen spută — NL, FL, VSH, — acidoză respiratorie — paraclinice — examen radiologic pulmonar

1.1.1. Afecțiuni pulmonare sau sistemice cu coafectare pulmonară ce pot mima o pneumonie infecțioasă acută

O serie de entități clinice caracterizate prin episoade febrile însoțite de opacități pulmonare, neinfecțioase (Tabelul nr. 2), pot mima din punct de vedere clinic, uneori chiar și paraclinic (radiologic), o pneumonie infecțioasă acută. De aceea, se impune de la început efectuarea diagnosticului diferențial al acestor afecțiuni pulmonare sau sistemice cu coafectare pulmonară.

Tabelul nr. 2

AFECȚIUNI PULMONARE SAU SISTEMICE CU COAFECTARE PULMONARĂ CE POT MIMA O PNEUMONIE INFECȚIOASĂ ACUTĂ

Afecțiunea	Elemente de diagnostic clinic	Examen radiologic	Test de diagnostic
Infarctul pulmonar	— debut brutal cu junghi intercostal — uneori hemoptizie — rar insuficiență cardiacă gravă	— opacități de formă triunghiulară, în special în lobii inferiori	— arteriografie pulmonară — măsurarea raportului ventilație/perfuzie pulmonară — scintigramă pulmonară cu CO sau cu citrat de galiu 67
Traumatismul sau fractura costală	— anamneză	— variabil	— lipsa sputei purulente — în cazul fracturii costale — exacerbarea durerii toracice la compresia sternului — Rx. torace cu raze dure.
Edemul pulmonar acut	— cardiopatie preexistentă — inhalare de gaze toxice	— opacități liniare de tip interstițial, perihilar difuz cu aspect în fluture, dar poate fi întîlnită și opacitate localizată	
Atelectazia	— intervenție chirurgicală abdominală recentă — durere pleurală — alți factori predispozanți	— semne de atracție a elementelor anatomice învecinate: grilaj costal, scizuri, hemidiafragm, mediastin etc.	— bronhoscopia precizează uneori cauza obstrucției bronșice

Tabelul nr. 2 (continuare)

Afecțiunea	Elemente de diagnostic clinic	Examen radiologic	Test de diagnostic
Hemoragia intrapulmonară	— prezența unei diateze hemoragice concomitente	— variabil	— absența sputei purulente — prezența unei spute hemoragice
Pneumonia prin complexe imune	— clinică sugestivă pentru o colagenoză	— variabil	— FAN, FR, CIC, SIA, complement seric, crioglobuline
Pneumonia prin hipersensibilizare (alveolita de hipersensibilizare exogenă)	— anamneză profesională — evoluție în doi timpi a simptomatologiei	— opacități parcelare, migratorii, adesea multiple	— anticorpi specifici precipitanți în ser — reacții cutanate pozitive pentru tip III (Arthus) sau tip IV (reacție întîrziată) — teste farmacocinetice de reactivitate bronșică la pneumoalergenul suspectat — teste de transformare blastică
Neoplasmul bronhopulmonar primar sau metastatic	— semne de boală consumptivă — evidențierea unui neoplasm cu altă localizare	— variabil	— citologia sputei sau a aspirantului bronșic — bronhoscopie cu biopsie bronșică sau transbronșică — scintigramă pulmonară — toracotomie exploratorie
Limfomul	— anemie — splenomegalie — limfadenopatie	— variabil; opacitate ce sugerează o adenopatie hilară sau mediastinală	— biopsie ganglionară — biopsie transbronșică — toracotomie exploratorie
Sarcoidoza	— semne și sindroame clinice sugestive pentru sarcoidoză	— adenopatie hilară — aspect fin reticulat al parenchimului pulmonar (inițial)	— PBP și/sau PBH cu evidențierea granulomului cu celule gigante fără cazeificare — lavaj bronhoalveolar — testul Kveim-Siltzbach — teste ce evidențiază alterarea imunității mediate celular — Ig serice crescute — hipercalciurie și/sau hipercalcemie
Reacții pseudopneumonice la medicamente	— ingestie de medicamente	— variabil	— testul de degranulare a bazofilelor — ac. antimedicamentul bănuit
Pneumonia Löeffler	— ingestie de medicamente — parazitoze	— opacități parcelare, migratorii, adesea multiple	— eozinofilie
Pneumonia de iradiere	— iradiere în antecedente	— variabil	
Pneumonia uremică	— azotemie importantă	— adesea, opacități reticulare perihilare difuze cu aspect în fluture	

Tabelul nr. 2 (continuare)

Afecţiunea	Elemente de diagnostic clinic	Examen radiologic	Test de diagnostic
Proteinoza alveolară pulmonară	— anamneză profesională cu expunere la gaze şi pulberi — dispnee rapid progresivă	— infiltrate bilaterale pornind din hil, cu aspect de fluture, mai ales în lobii inferiori	— biopsie pulmonară — material alveolar PAS pozitiv în spută sau lichidul de aspirat bronşic
Hemosideroza pulmonară idiopatică	— glomerulonefrită (sindrom Goodpasture) — anemie hipocromă — insuficienţă renală cronică	— aspect de miliară bilaterală	— biopsie pulmonară — evidenţierea de macrofage alveolare încărcate cu hemosiderină — PBR cu evidenţierea Ac, antiMBG.
Vasculite pulmonare şi vasculita granulomatoasă (Wegener)	— orice boală ce se poate însoţi de vasculită diseminată: LED sau altă colagenoză, stări de hipersensibilizare la medicamente, AR, boala serului — granulomatoză Wegener: — vasculită granulomatoasă necrotizată a tractului respirator superior sau inferior — glomerulonefrită focală + + insuficienţă renală progresivă — vasculită diseminată cu severitatea variabilă	— opacităţi nodulare unice sau multiple sugerînd focare pneumonice localizate + escavare centrală — lipsa limfadenopatiei mediastinale	— biopsii: — pulmonare — a mucoasei tractului respirator superior cînd este interesat — renale
Alte boli infiltrative pulmonare	— granulomul eozinofil; poate interesa plămînul, sistemul osos, sistemul nervos, glandele endocrine, splina, măduva osoasă, nodulii limfatici	— infiltrat pulmonar difuz (uneori aspect în fagure de miere)	— biopsie pulmonară sau a altui focar
	— pneumonia interstiţială descuamativă; expunere la substanţe chimice, pulberi	— variabil	— biopsie pulmonară — răspuns favorabil la corticoterapie
	— pneumonia interstiţială limfoidă, ce dezvoltă tardiv limfom	— variabil	— biopsie pulmonară
Pneumonia chimică sau lipoidă	— ingestie sau aspiraţie de uleiuri, benzină ş.a.	— variabil — necaracteristic	— lipsa sputei purulente

Deoarece unele dintre bolile menţionate în Tabelul nr. 2 au o incidenţă relativ crescută, în continuare ne vom referi la ele pe scurt.

• **Infarctul pulmonar,** din punct de vedere semiologic, se însoţeşte de simptome şi semne ce pot fi identine cu cele dintr-o pneumonie infecţioană acută — febră, tuse, spută sangviolentă, dispnee, durere pleurală, semne de condensare pulmonară. Dacă bolnavul(a) a suferit recent o intervenţie chirurgicală, o naştere, o tromboflebtită profundă evidenţiabilă sau prezintă un membru în aparat gipsat diagnosticul de infarct pulmonar poate fi intuit relativ uşor.

S-a semnalat faptul că infarcte pulmonare pot să apară la femei tinere, perfect sănătoase, ce folosesc contraceptive orale [19, 20].

Sputa din infarctul pulmonar poate conţine leucocite, dar germenii sînt în cantitate foarte mică sau lipsesc.

Hemoculturile şi culturile din spută sînt negative şi, de altfel, nici nu sînt de utilitate imediată.

De obicei în infarctul pulmonar nu se întîlneşte leucocitoza, dar absenţa leucocitozei nu poate sta la baza diagnosticului diferenţial.

Imaginea radiologică poate evidenţia opacităţi sistematizate, segmentare ori lobare, cu sau fără reacţie pleurală, dar în mod obişnuit aceste aspecte nu pot fi net distinse de pneumonie.

Pentru diferenţierea pneumoniei de infarctul pulmonar sînt utile : dozarea gazelor sangvine, evidenţierea produşilor de degradare ai fibrinei (PDF), scintigrama pulmonară de perfuzie şi angiografia pulmonară.

Majoritatea pacienţilor cu infarct pulmonar au valori scăzute ale presiunii parţiale a oxigenului, P_aO_2, adesea sub 60 mm col. Hg. Frecvent se asociază hiperventilaţie, care produce scăderea P_aCO_2. Plasma conţine aproape întotdeauna produşi de degradare ai fibrinei.

Pe scintigramă, lipsa perfuziei în vasele segmentare predominant bazale este determinată — cu mare probabilitate — de embolismul pulmonar. Există date care arată că scintigrama de perfuzie efectuată cu citrat de Ga^{67} este pozitivă în pneumonie şi tumori pulmonare şi negativă în infarctul pulmonar, datorită faptului că în zona de infarct nu mai are loc perfuzia [19].

În ultimul timp se efectuează scintigrama pulmonară prin inhalare de CO în doze netoxice. Acesta se combină cu hemoglobina şi în mod normal este îndepărtat rapid din circulaţia pulmonară. În infarctul pulmonar stagnarea unei cantităţi mai mari de sînge încărcat cu CO în teritoriul arterial afectat se prezintă scintigrafic ca o „pată fierbinte" *(hot spot).*

Alt test diagnostic de valoare superioară este angiografia pulmonară, ce tinde a fi înlocuită actualmente de tomografia axială computerizată [22].

• **Fractura costală,** în absenţa altor criterii majore de pneumonie, generează durere intensă în timpul inspirului. Pot fi prezente unele criterii minore de pneumonie acută, însă insuficiente pentru diagnosticul acesteia. La persoane în vîrstă cu osteoporoză avansată fracturile costale pot apare secundar accesului de tuse sau, în alte cazuri, ca urmare a unor metastaze neoplazice. Aceste fracturi pot fi decelate cu uşurinţă datorită tumefierii locale şi exacerbării durerii pe locul fracturării la compresia sternului. În prezenţa unei simptomatologii sugestive pentru fractura costală, evidenţierea radiologică a acesteia poate fi uneori dificilă. Este de remarcat că aceste afecţiuni evoluează de obicei pe un fond afebril.

• **Edemul pulmonar acut** (EPA) se poate instala în mai multe circumstanţe. Frecvent se recunosc edeme pulmonare acute cardiogene şi respectiv EPA lezional din cadrul detresei respiratorii acute a adultului.

Cu toate că iniţial sînt într-o stare gravă, bolnavii cu EPA cardiogen reprezintă, de obicei, o urgenţă cardiorespiratorie rapid reversibilă, mai mult de 90% din aceşti bolnavi răspunzînd la o terapie corect instituită. Aproape toţi aceşti pacienţi sînt vechi cardiopaţi care şi-au neglijat dieta şi urmărirea medicală sau au dezvoltat o infecţie pulmonară [21].

La baza unei congestii pulmonare acute ce mimează un proces pneumonic poate sta de asemenea un episod de aritmie cardiacă sau un infarct miocardic acut.

Bolnavii cu EPA cardiogen au respirație superficială, tahipnee, diaforeză și agitație marcată. Tensiunea arterială este de obicei crescută ; la auscultația pulmonară se decelează raluri subcrepitante sau crepitante — inițial bazal, iar apoi difuz — repartizate pe toată aria pulmonară și, uneori, se percepe *wheezing*.

Dozarea gazelor sangvine arteriale arată o hipoxie moderată sau severă în prezența unei moderate hiperventilații. În cca 75% din cazuri se evidențiază o acidoză metabolică ușoară sau moderată [19].

Aproximativ 20% din bolnavii cu EPA cardiogen au P_aCO_2 crescută, cu acidoză respiratorie sau mixtă (respiratorie-metabolică).

Este de remarcat faptul că uneori exacerbarea unei boli pulmonare obstructive cronice [10] poate mima un EPA — lucru ce trebuie întotdeauna luat în considerație, întrucît terapia pentru EPA este contraindicată în cazul exacerbării bolilor pulmonare obstructive cronice. În diagnosticul diferențial al edemului pulmonar subacut intră și bronhopneumonia — diagnostic diferențial greu de făcut clinico-radiologic.

Sindromul de detresă respiratorie a adultului constituie una din cele mai frecvente cauze de EPA sever.

De obicei bolnavii prezintă dispnee și cianoză refractară timp de cîteva ore de la internare, ca o maladie aparent nelegată de aparatul respirator, cum ar fi septicemia, hemoragia severă, traumatismele fără interesare toracică, pancreatita. Pneumonia virală, aspirarea conținutului lichidian gastric pot de asemenea induce acest sindrom.

Afectarea pulmonară poate fi generată de mai multe mecanisme, primare și secundare. Factorul comun al acestora este reprezentat de fisurarea endoteliului capilar (hiperpermeabilizarea lui) ca rezultat al prezenței unui lichid de edem pulmonar foarte bogat în proteine, ce induce un shunt important intrapulmonar dreapta-stînga

și care nu este corectat prin administrare de oxigen în concentrații mari.

Radiologic se constată prezența unor opacități nodulare de mărimi variabile, care inițial apar predominant bazal și nu perihilar ca în edemul pulmonar cardiogen. Acești bolnavi trebuie imediat plasați într-o atmosferă cît mai bogată în oxigen și transferați într-un serviciu de terapie intensivă, unde pot fi instituite metode de creștere a volumului pulmonar și li se poate adminstra oxigen pînă la o concentrație de 100% [19].

• **Pneumonia prin complexe imune.** Lista afecțiunilor ce pot sta la baza constituirii unei pneumonii prin complexe imune este foarte mare, dar numai cîteva dintre ele sînt recunoscute ca însoțindu-se de o simptomatologie acută, cum ar fi lupusul eritematos diseminat (LED) și unele variante de panarterită nodoasă (PAN).

O primă manifestare clinică a acestor boli poate fi reprezentată de apariția unui episod febril, cu sau fără alte manifestări asociate (*manifestări cutanate* — vespertillo, sindrom Raynaud ; *manifestări pulmonare* — tuse seacă sau productivă în caz de suprainfecție bacteriană, uneori cu expectorație seromucoasă cu striuri sangvinolente ; *manifestări renale* — albuminurie de diferite grade, sediment urinar telescopat ; *manifestări cardiace* — de la tulburări de ritm supraventriculare sau ventriculare, cu sau fără tulburări de conducere, pînă la insuficiență cardiacă manifestă ; *tulburări nervoase* — de la tulburări de comportament pînă la comă).

Este bine cunoscut că bolnavii cu LED pot să nu prezinte de la început tabloul clasic al bolii, care este ușor de recunoscut. Astfel, în unele cazuri — mai ales cînd boala interesează persoane de sex masculin — debutul poate îmbrăca aspectul clinic al unei pneumonii acute. Dacă diagnosticul este incert în aceste cazuri este mai înțelept ca inițial bolnavul să fie tratat ca pentru o pneumonie acută infecțioasă.

Și în cazul panarteritei nodoase, care prezintă o creștere a incidenței familiale, putem fi puși în situația unei febre de cauză obscură asociată cu pierdere în greutate și

leucocitoză moderată. Prezenţa sindromului febril şi a leucocitozei în asociaţie cu unele semne minore de afectare pulmonară ne pot îndruma greşit spre un diagnostic de pneumonie acută infecţioasă. În ambele cazuri, de cele mai multe ori, imaginea radiologică pulmonară aduce un element de incertitudine diagnostică în plus. Astfel, în lupusul eritematos diseminat imaginea radiologică pulmonară poate evidenţia o pleurezie, pahipleurită, infiltrate pulmonare vasculitice sau un aspect de pericardită.

În panarterita nodoasă poate fi evidenţiată o serie de infiltrate pulmonare necaracteristice, uneori infarcte pulmonare sau interesare pleurală. Aceste aspecte derivă din însăşi patogenia unor astfel de boli.

În cazul suspicionării acestor afecţiuni se recurge la efectuarea unei game largi de teste de laborator, care pot să conducă la diagnosticul pozitiv al bolilor menţionate, cum ar fi : celule LE, FAN, FR, complement seric, complexe imune circulante, crioglobuline, imunelectroforeza proteinelor serice şi urinare, Hb, Ht, determinarea CHEM-ului, test Coombs, EKG, albuminurie, uree, creatinină ş.a.

• **Limfomul** se poate manifesta clinic de multe ori printr-un debut de organ. Astfel, în limfonul hodgkinian, dar şi în unele limfoane nehodgkiniene, este adesea întîlnită afectarea pulmonară. De obicei, debutul este insidios, nespecific, cu febră, cu sau fără alterarea stării generale, la care se asociază uneori semne de interesare a aparatului respirator, cum ar fi tusea (de obicei seacă, iritativă), tahipneea, cu sau fără dispnee. La un bolnav cu astfel de simptome poate fi intuită prezenţa unui proces neoplazic, dacă se ia în consideraţie durata perioadei febrile (care în medie depăşeşte o lună de zile), precum şi eventuala scădere ponderală (uneori foarte accentuată).

Examenul radiologic poate evidenţia imagini patologice pulmonare ce pot mima o bronhopneumonie sau tumoră pulmonară, uneori cu aspect de unilateralitate. În acest caz trebuie pusă întrebarea firească : ce bronhopneumonie este aceea care interesează numai un plămîn ? Cînd se vizualizează şi un aspect de adenopatie hilară diagnosticul de limfom capătă contur. Astfel, trebuie căutată cu insistenţă o eventuală limfadenopatie axilară, laterocervicală etc. sau splenomegalie ori hepatomegalie.

Prezenţa unei limfadenopatii regionale impune efectuarea rapidă a unei biopsii ganglionare în vederea confirmării sau infirmării prezenţei unui posibil limfom.

Hepatomegalia, în contextul unei scintigrame hepatice necaracteristice, impune efectuarea unei puncţii biopsice hepatice în acelaşi scop. În acest context splenomegalia conduce la ideea splenectomiei cu efectuarea imediată de amprente splenice şi respectiv de cupe histopatologice care sînt utile în diagnosticarea stădiului bolii, precum şi a formei anatomopatologice.

În absenţa altor semne clinice, prezenţa numai a unei opacităţi pulmonare mai mult sau mai puţin omogene, trenante, ce mimează un proces pneumonic impune efectuarea unor examene paraclinice de investigare a aparatului respirator, putîndu-se ajunge pînă la biopsie pulmonară cu torace deschis.

• **Sarcoidoza** este o afecţiune multisistemică interesînd cu precădere aparatul respirator, ochiul, sfera cutanată, sistemul nervos central şi îndeosebi sistemul ganglionilor limfatici.

Simptomatologia clinică poate da naştere la multe confuzii diagnostice. Astfel, sarcoidoza exprimată clinic prin afectarea tractului respirator superior (interesînd nasul, mucoasa nasofaringiană şi/sau laringele) se asociază frecvent de la debut cu lupus pernio *, fapt de o deosebită importanţă clinică. Această manifestare, de obicei cronică, afectează mai ales sexul feminin în decada a treia sau, mai frecvent, în decadele a patra şi a cincea de vîrstă. În aceste cazuri o intervenţie chirurgicală de dezobstrucţie cu rezecţie submucoasă pentru îndepărtarea simptomatologiei nazale are repercursiuni de-

* *lupus pernio* — leziune violacee cronică, persistentă, localizată cu predilecţie la nivelul nasului, obrajilor şi urechilor. Reflectă o sarcoidoză fibrotică cronică. Se dezvoltă insidios, progresiv şi indolent de-a lungul anilor.

zastruoase, fiind de obicei urmată de perforație septală și distrugere progresivă a masivului osos și a septului cartilaginos.

Este bine de știut că sarcoidoza se asociază frecvent cu eritem nodos, lupus pernio, uveită, limfadenopatii periferice, tumefierea glandelor parotide, chiste osoase, descriindu-se o serie de sindroame clinice sugestive cum sînt :

— *sindromul Heerfordt* sau *Waldenström* ar include uveită, tumefierea glandelor parotide, febră, paralizie de nerv facial ;

— *manifestări neurologice bizare* + hiperestezie + edeme palpebrale + meningism cu pleiocitoză a lichidului cefalorahidian ;

— *sindromul Lofgren,* care ar include eritem nodos, limfadenopatie hilară bilaterală, iridociclită acută ;

— *sindromul Sjögren-like* cu cheratoconjunctivită sicca ± tumefierea glandelor parotide și lacrimale, dar fără artrită (caracteristică sindromului Sjögren) ;

— *uveită cronică* + lupus pernio + chiste osoase + fibroză pulmonară.

La bolnavii ce prezintă numai afectare pulmonară diagnosticul de sarcoidoză poate fi intuit atunci cînd imaginea radiologică evidențiază o adenopatie hilară bilaterală.

Este de menționat însă faptul că un studiu [23] efectuat pe 3 676 de pacienți cu sarcoidoză a condus la stadializarea acestei afecțiuni din punctul de vedere al interesării pulmonare astfel :

— *stadiul 0* — imagine radiologică pulmonară normală în prezența unei sarcoidoze sistemice (întîlnit la 8% din cazuri) ;

— *stadiul 1* — limfadenopatie hilară bilaterală (întîlnit la 51% din cazuri) ;

— *stadiul 2* — limfadenopatie hilară asociată cu infiltrate pulmonare (întîlnit la 29% din cazuri) ;

— *stadiul 3* — stadiul tardiv al infiltrării pulmonare cu fibroză (întîlnit la 12% din cazuri).

Pentru stabilirea diagnosticului pozitiv de sarcoidoză se recurge la teste specifice cum ar fi : puncția biopsie

pulmonară (PBP), puncția biopsie hepatică (PBH), testul cutanat Kveim, decelarea activității serice a enzimei de conversie a angiotensinei, determinarea hidroxiprolinuriei (pentru sarcoidoza activă), dozarea calciuriei și a calcemiei, dozarea serică a acidului uric, teste variate nespecifice de explorare a imunității mediate celular, dozarea imunoglobulinelor serice (în special IgE și IgM) etc.

● **Reacții pulmonare medicamentoase.** Majoritatea reacțiilor pulmonare la medicamente sînt cronice, dar cîteva dintre ele se pot prezenta acut [24, 30].

Se descrie astfel reacția la Nitrofurantoin. De asemenea, merită să fie reamintite medicamentele ce pot genera un sindrom lupoid : hidralazina, procainamida, derivații de hidantoină etc. Severitatea sindromului lupoid indus de ingestia de astfel de medicamente poate merge de la simpla manifestare serologică (cum ar fi pozitivarea unor teste de LED : FAN, celule LE etc.) pînă la un tablou florid de LED cu febră, artrite, poliserozite și manifestări hematologice. Adeseori se relevă prezența de opacități pulmonare ce pot mima o pneumonie eozinofilică precum și polinevrită periferică și chiar encefalită hemoragică. Toate aceste manifestări reprezintă probabil varietăți ale unei afectări vasculare alergice, cu precădere la nivelul organelor afectate.

Trebuie făcută diferența între sindromul lupoid și diateza lupică. Bolnavii cu diateză lupică au, în mod obișnuit, o serie de teste serologice pozitive de LED, cum ar fi prezența de FAN și/sau celule LE și chiar semne minore de lupus. De obicei, aceștia prezintă o agregare familară, putînd dezvolta pe parcursul vieții un LED florid. Cînd unor astfel de bolnavi li se adminstrează medicamentele menționate, ele pot modifica evoluția naturală a diatezei lupice spre declanșarea unui LED florid.

Spre deosebire de bolnavii cu diateză lupică, pacienții cu sindrom lupoid nu au în antecedente teste serologice pozitive de LED, iar după încetarea administrării medicamentului sindromul lupoid se remite de obicei.

O altă categorie de pacienţi pot prezenta eozinofilie ; ei vor fi încadraţi în categoria generală a sindromului Löeffler.

În ultimul timp, o dată cu extinderea terapiei citostatice, s-au descris reacţii pulmonare la Busulfan, Clorambucil [30], bleomicină, ciclofosfamidă, metotrexat [24] ş.a. Ori de cîte ori se suspicionează astfel de reacţii se impune reluarea anamnezei, precum şi oprirea terapiei posibil incriminate. Remiterea manifestărilor patologice după sistarea medicaţiei este un argument diagnostic. În vederea susţinerii reacţiei adverse medicamentoase se va recurge la o serie de teste cutanate cu alergenul presupus sau la identificarea anticorpilor specifici circulanţi ş.a.

1.1.2. Criterii clinice şi paraclinice pentru diagnosticul entităţii nosologice

După analizarea informaţiilor obţinute cu ocazia anamnezei şi examenului fizic la un pacient cu o afecţiune acută a aparatului respirator în urma cărora s-a

Tabelul nr. 3

INDICAŢII DE DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL ÎNTRE PNEUMONIILE ALVEOLARE (PIOGENE) ŞI PNEUMONIILE INTERSTIŢIALE (ATIPICE) [21]

Date clinice	Pneumonia alveolară	Pneumonie interstiţială
Febră	+	+
Frison	+	— (excepţie legionelloza)
Cefalee intensă	—	+
Pleurezie	+	— (excepţie legionelloza)
Tuse productivă	+	—
Date epidemiologice	—	unele (în special gripa şi legionelloza)
Sputa (dacă e purulentă)	+	—
Disociaţie temperatură-puls	—	+ (în unele cazuri de infecţii cu *Mycoplasma*, *Legionellae* şi *Chlamydia psitaci*).

ajuns la suspiciunea de pneumonie, este necesar în continuare să se precizeze, cel puţin orientativ, sediul procesului inflamator infecţios. În acest scop se pot folosi indicaţiile de diagnostic diferenţial prezentate în Tabelul nr. 3. Aşadar, trebuie precizat dacă bolnavul prezintă o pneumonie alveolară sau una interstiţială.

În vederea explicitării diagnosticului pentru fiecare din aceste două entităţi clinice se pot formula o serie de criterii de diagnostic diferenţial ce pot fi împărţite în criterii majore, minore şi obligatorii (Tabelul nr. 4).

Tabelul nr. 4

CRITERII CLINICE ŞI PARACLINICE DE EVALUARE A TIPULUI DE PNEUMONIE

	Pneumonie alveolară	Pneumonie interstiţială
CRITERII CLINICE MAJORE	febră ± frison tuse productivă cu spută purulentă — junghi intercostal — dispnee — cianoză matitate — raluri crepitante	— febră — tuse uscată iritativă (sacadată) — disociaţie temperatură-puls — modificări patologice pulmonare stetacustice minimale sau absente — date epidemiologice — apartenenţa la o anumită grupă de risc cu potenţial imunodeprimant
CRITERII CLINICE MINORE	— freamăt pectoral — submatitate — raluri ronflante ± subcrepitante — frecătură pleurală — herpes labial — facies vultuos	— stare de rău — cefalee — mialgii — artralgii — durere retrosternală sugerînd inflamaţie bronşică — dispnee
CRITERII PARACLINICE OBLIGATORII	— imagine sugestivă radiologică	— imagine sugestivă radiologică

Pentru a diagnostica una dintre aceste două entități clinice este suficient dacă identificăm fie trei criterii majore, fie două criterii majore și două minore, fie un criteriu major și patru criterii minore.

Așa-zisul criteriu obligatoriu — cel radiologic — vine să certifice existența unui proces inflamator pulmonar și sediul acestuia, fără să-i poată preciza însă etiologia ci, eventual, doar să sugereze dacă imaginea radiologică este cvasicaracteristică pentru o anumită etiologie. Este de remarcat faptul că la pacienții cu neutropenie imaginea radiologică poate fi negativă în cazul unei pneumonii acute infecțioase [16].

1.1.3. Parametri clinici de evaluare a severității bolii

În afara entității nosologice, examenul clinic trebuie să evalueze și gradul de severitate a bolii, luînd în discuție cîțiva parametri clinici cum ar fi : șocul, cianoza, dispneea, atelectazia, prezența sau apariția delirului etc., în funcție de care se va institui, eventual, o terapie de urgență, cel puțin patogenică, corespunzătoare.

● **Șocul.** Hipotensiunea, manifestare clinică a șocului, apare ca urmare a unei hipoxii severe, ceea ce necesită o terapie de urgență.

Anumite pneumonii, mai ales cele care interesează lobul inferior, se însoțesc uneori de o serie de complicații, cum ar fi dilatația gastrică și ileusul paralitic. Această simptomatologie este rapid decelabilă la examenul fizic și poate fi corectată prin introducerea unei sonde nasogastrice și medicație adecvată.

● **Cianoza.** Există cîteva mecanisme importante de apariție a cianozei într-o pneumonie :

— dezechilibrul perfuzie-ventilație prin predominanța perfuziei ;

— scăderea suprafeței de ventilație ;

— apariția unui edem pulmonar interstițial.

Fiecare dintre aceste mecanisme caracterizează o anumită formă de pneumonie. Astfel :

În *pneumonia lobară* (pneumococică), datorită perfuziei crescute a zonei de condensare neaerate, o mare parte a debitului cardiac rămîne neoxigenat. În aceste condiții administrarea de oxigen sau aspirația traheobronșică nu sînt foarte eficace. Cianoza se remite spontan în 1-2 zile dacă pneumonia se ameliorează.

În *bronhopneumonie* există multiple arii pulmonare de condensare și în plus multe din căile aeriene sînt obstruate de secreții purulente, constituindu-se astfel o componentă în plus la insuficiența ventilatorie. În acest caz drenajul postural, tusea asistată și/sau aspirația traheobronșică pot produce o ameliorare considerabilă.

În bronșita cronică acutizată, în mod special, se poate instala foarte rapid o hipoventilație alveolară cu retenție severă consecutivă de CO_2 și hipoxemie moderată. Bolnavii cu această afecțiune necesită antibioterapie susținută, bronhodilatatoare, terapie simptomatică eficientă, aspirație traheobronșică și administrarea cu precauție a oxigenoterapiei. Dacă aceste măsuri nu sînt eficiente se impune traheostomie cu respirație artificială asistată.

În *pneumonia întinsă virală* (gripală) se instalează un edem pulmonar interstițial ce conduce la insuficiență respiratorie tip „blocarea difuziei" cu hipoxemie și hipocapnie. De obicei, această formă răspunde la oxigenoterapie în presiune terminală pozitivă, fiind astfel necesare concentrații mari de oxigen. În absența oxigenoterapiei în presiune terminală expiratorie pozitivă se poate recurge la o deshidratare forțată prin restricție de lichide și administrare de diuretice în doze mari.

● **Dispneea.** Evaluarea gradului dispneei — care adesea exprimă gradul hipoxiei — este importantă din cel puțin trei puncte de vedere și anume :

— tahipneea (ca manifestare precoce a dispneei) este considerată ca semn inițial de șoc toxicoseptic prin instalarea plămînului de șoc ;

— accentuarea bruscă a dispneei într-o pneumonie acută constituie un indiciu de instalare a unei zone de atelectazie ;

— remiterea dispneei se corelează cu o evoluție favorabilă a pneumoniei.

● **Atelectazia** unei părți sau a unui lob întreg poate apare în orice stadiu al pneumoniei acute ; ea accentuează tahipneea, iar dacă este interesat un lob întreg apare dispnee severă. Așadar, prin monitorizarea clinică a bolnavului din punctul de vedere al frecvenței respiratorii și respectiv al gradului dispneei se pot obține informații indirecte cu privire la apariția atelectaziei. Suspicionarea clinică a instalării unei zone atelectatice are implicații imediate, știut fiind că adesea aria atelectatică se poate remite prin tuse, respirații profunde sau expir forțat.

Dacă la 2-3 ore după efectuarea acestor manevre nu se observă remiterea atelectaziei, atunci trebuie să se recurgă la aspirație bronhoscopică, deoarece datorită persistenței atelectaziei aria afectată poate deveni fibrotică și hipofuncțională.

● **Delirul** este o complicație curentă a pneumoniei. El trebuie să ne facă să suspicionăm instalarea unei meningite purulente, afecțiune ce reprezintă o complicație relativ frecventă a bacteriemiei din cadrul pneumoniei acute bacteriene. Într-un asemenea context se impune efectuarea unei puncții lombare.

O altă cauză frecventă de delir este hipoxia apărută la pacienții în vîrstă.

De asemenea, trebuie să se distingă prezența unui *delirium tremens,* care apare frecvent la alcoolici ce dezvoltă o pneumonie acută.

Cînd apare delirul (și excludem atît meningita, cît și hipoxia) se recurge la hidratare și sedare moderată.

1.2. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ETIOLOGIC AL PNEUMONIILOR INFECȚIOASE

În această etapă de diagnostic trebuie să se stabilească etiologia procesului acut pulmonar implicată în pneumoniile alveolare sau interstițiale. Diagnosticul diferențial etiologic se elaborează în două etape : una clinică (Tabelul nr. 5), iar alta a testelor de laborator și paraclinice (Tabelul nr. 6).

De obicei, inflamația acută a țesutului pulmonar este produsă de bacterii, dintre care în mai mult de jumătate din cazuri inflamația este generată de pneumococ.

Datorită diversității etiologice, identificarea precisă de la început a cauzei pneumoniei este de regulă dificilă, mai ales în cazurile izolate. Totuși, întrucît diverșii agenți etiologici tind să genereze sindroame clinice relativ distincte (Tabelul nr. 5), este posibil să se stabilească un diagnostic provizoriu, de lucru, urmînd ca el să fie confirmat sau nu pe baza datelor de laborator și paraclinice (Tabelul nr. 6).

1.2.1. Criterii de laborator clinic și paraclinic premergătoare stabilirii terapiei etiotrope

La alegerea testelor de laborator s-a luat în considerație utilitatea lor practică imediată.

Frotiul din spută proaspătă colorat Gram sau Ziehl-Nielsen, în funcție de etiologia presupusă, este foarte util în majoritatea pneumoniilor alveolare și respectiv în pneumonia tuberculoasă ; de multe ori el stă la baza unui diagnostic corect etiologic.

Preparatele umede proaspete examinate între lamă și lamelă pot releva îndeosebi fungi ; adăugarea de tuș de China îi evidențiază și mai bine. Acest examen este cu atît mai important, cu cît nu necesită o aparatură deosebită, putînd fi efectuat de orice medic în urgență. Valoarea lui diagnostică crește considerabil dacă, alături de posibilul agent etiologic, se pune în evidență și prezența

Tabelul nr. 5

ELEMENTE CLINICE DE DIAGNOSTIC ETIOLOGIC ÎN PNEUMONIILE ACUTE INFECŢIOASE (ADAPTAT DUPĂ PATRICK A. MURPHY [19])

Agentul etiologic	Febră	Frison	Tuse + junghi intercostal	Spută — aspect macroscopic	Alte caracteristici clinico-radiologice
BACTERII Pneumococ	39–40,5°C, adesea prelungită	unic–solemn	— productivă în 75% din cazuri — junghi intercostal	— mucopurulentă, cărămizie sau cu striuri sangvinolente	— frecvent precedată de infecţii respiratorii înalte — frecvent herpes labial — frecvent condensarea lobală
Stafilococ auriu	39-40°C intermitentă hectică sau susţinută	multiplu	— adesea neproductivă cînd originea este hematogenă, în rest productivă — junghi intercostal	— purulentă sau cu striuri sangvinolente — ocazional hemoptizie masivă	— frecvent la persoane imunodeprimate (alcoolici, diabetici, vîrstnici) sau postgripale — abcese pulmonare sau pneumatocele
Streptococ betahemolitic grup A	40°C sau mai mare, hectică	multiplu	— productivă — adesea cu junghi intercostal	— purulentă şi sangvinolentă	— pleurezie precoce şi adesea empiem — apare adesea după gripă, pojar
Klebsiella pneumoniae (bacilul Friendländer)	adesea remitentă 39-40°C	multiplu	— productivă — junghi intercostal	— vîscoasă, sangvinolentă, mucopurulentă	— lobii superiori, abcese — interesarea scizurilor în special la alcoolici şi diabetici
Haemophilus influenzae	variabilă	de obicei absent	— productivă	— purulentă	— cel mai frecvent la alcoolici şi la cei cu boli pulmonare cronice — poate apare condensare lobară
Bacteroides fragilis	38-40°C	multiplu	— adesea, nesupărătoare	— purulentă, fetidă	— pneumonie hematogenă secundară: → tromboflebitei septice pelvine şi bacteriemiei consecutive la femei tinere → complicaţiilor chirurgicale — rar empiem — pneumonie de aspiraţie la vîrstnici — empiem masiv frecvent
Escherichia coli	37,5-38°C	multiplu	— pronunţată	— vîscoasă, purulentă	— de obicei asociată cu boli debilitante cronice preexistente — interesează aproape întotdeauna lobii inferiori

Tabelul nr. 5 (continuare)

Agentul etiologic	Febră	Frison	Tuse + junghi intercostal	Spută — aspect macroscopic	Alte caracteristici clinico-radiologice
Proteus	38-40°C	multiplu	— pronunțată	— vîscoasă, purulentă	— de obicei ca suprainfecție a unei boli pulmonare cronice — condensare lobară densă cu formarea de abcese multiple
Pseudomonas	inversarea curbei de temperatură diurnă	multiplu	— pronunțată	— galbenă sau verzuie — abundentă	— de obicei ca bronhopneumonie difuză la bolnavi cu boli pulmonare sau cardiace de fond
Francisella tularensis	39-40,5°C susținută	variabil	— adesea nesupărătoare	— redusă	— contact prealabil cu șobolani, rozătoare, insecte-vector — uneori ulcere cutanate — adesea stare toxicoseptică
MYCOPLASMAE *M. pneumoniae* (agentul Eaton)	38-40°C	în mai puțin de 25% din cazuri	— persistentă, sacadată, neproductivă	— redusă, mucoidă	— semne fizice adesea imprevizibile — debut insidios — rar pleurezie
VIRUSURI Virusul gripal	peste 40°C	sugestiv pentru cazul 2	— 1. uscată — 2. productivă	— 1. redusă sau sangvinolentă — 2. purulentă sau sangvinolentă	— 1. pneumonie gripală adevărată, cianoză heliotropă, dispnee accentuată — 2. pneumonie bacteriană secundară, frisoane repetate, prostrație, frecventă
Virusul varicelei	peste 40°C	rar	— aspră, uscată cianoză,	— redusă (sangvinolentă)	— interesare pulmonară la 10% din adulții cu varicelă — leziunile pot avea caracter de miliară
Virusul rujeolei	peste 40°C	rar	— productivă — uscată	— purulentă, abundentă — redusă	— infecție bacteriană secundară — bronhopneumonie — pneumonie cu celule gigante rujeoloasă adevărată la persoane cu imunodeficientă mediată celular
Virusul respirator sincițial	adesea moderată	rar	— uscată	— redusă	— primară la imunodeprimați

Tabelul nr. 5 (continuare)

Agentul etiologic	Febră	Frison	Tuse + junghi intercostal	Spută + aspect macroscopic	Alte caracteristici clinico-radiologice
Adenovirusuri	adesea moderată	rar	— variabilă	— redusă	— cel mai frecvent la recruții militari, adesea faringită
CHLAMYDIAE *C. Psittaci*	variabilă 38-40°C	puternic la 1/3 din cazuri	— uscată, aspră	— redusă, cu striuri sangvinolente	— transmisă de la păsări — rar pleurezii
RICKETTSIAE *Coxiella burnetti* (febra Q)	peste 40°C	de obicei	— tusea apare ca manifestare tardivă	— redusă	— manifestată primar ca boală sistemică — cefalee, mialgii — pleurezie ca manifestare tardivă
MYCOBACTERIACEAE *Mycobacterium tuberculosis*	adesea sub 38°C remitentă sau intermitentă	poate apare	— variabilă	— variază cu stadiul bolii	— istoric de expunere sau infecție tuberculoasă anterioară
FUNGI *Histoplasma capsulatum*	variabilă	rar	— de obicei neproductivă	— redusă	— contact cu excremente de păsări — evoluție letală, foarte rar autolimitantă
Coccidioides immitis (boală exotică)	variabilă	de obicei	— neproductivă — durere toracică slab localizată	— redusă	— adesea asimptomatică sau pseudogripală — adesea autolimitantă — apar diverse sindroame pulmonare
Cryptococcus neoformans	scăzută	rar	— adesea pronunțată	— redusă	— afectare pulmonară adesea subclinică, cronică și care nu este decelabilă pînă la apariția meningitei — contact cu porumbei
Blastomyces dermatidis (boala exotică)	38-38,5°C	rar	— moderată — junghi intercostal	— redusă — ocazional hemoptizie	— de obicei adenopatie hilară și afectare pleurală, foarte rar cu pleurezie
Aspergillus fumigatus	peste 40°C	rar	— tuse ca manifestare tardivă	— redusă	— de obicei apare la bolnavii sub terapie steroidală sau imunosupresivă — pleurezie ca manifestare tardivă

Tabelul nr. 5 (continuare)

Agentul etiologic	Febră	Frison	Tuse + junghi intercostal	Spută — aspect macroscopic	Alte caracteristici clinico-radiologice
PARAZIȚI *Pneumocystis carini*	38-40°C	rar	— neproductivă urmată rapid de tahipnee	sentă	— extensivă în ciuda tratamentului — debut insidios cu diaree ce precede semnele de afectare respiratorie
Toxoplasma gondi	37,5-38,5°C	rar	— seacă cu junghi intercostal sau cu durere abdominală	— redusă	— contact anterior cu pisici tinere sau cu produse contaminate cu materii fecale ale acestora — cefalee intensă, mialgii — mai mult de 1/2 din pacienți prezintă afectarea SNC cu alterarea conștienței sau dificultăți de memorie
Strongiloides	38-40°C în sindromul de hiperinfecție	rar	— adesea productivă — ocazional raluri sibilante și dispnee expiratorie cu wheezing	— mucoasă — ocazional hemoptizie	— debut cu dureri abdominale, uneori cu simptome de șoc și simptome neurologice ca stupoare și frecvent comă în caz de hiperinfecție
LEGIONELLACEAE *Legionella pneumophila*	39-40,5°C de obicei neremitentă	la debut	— neproductivă — redusă	— absentă sau mucoidă	— extensivă în ciuda tratamentului — disociație temperatură-puls — debut cu cefalee, prostrație, mialgii — uneori diareea este primul simptom — la unii bolnavi evoluează în 3—4 zile spre infiltrare sau condensare extensivă a 3—5 lobi cu obnubilare marcată și dezorientare — la alții regres treptat în circa o săptămînă.

de macrofage alveolare, dovadă certă a originii alveolare a sputei.

Cultura din spută pe medii diferite, în funcție de presupusa etiologie, poate fi de multe ori utilă, mai ales atunci cînd există concordanță între rezultatele examenului frotiurilor de spută și cultură.

Analiza cantitativă a populaților microbiene din secrețiile traheobronșice sporește în mod apreciabil probabilitatea ca germenii vizualizați pe frotiuri și/sau identificați în culturi ca dominanți să fie cei care au generat procesul pneumonic.

Hemocultura recoltată în puseul febril — cînd bacteriemia este foarte probabilă — poate duce și ea la izolarea agentului etiologic.

Numărarea leucocitelor și, respectiv, frotiul din sîngele periferic, efectuate de asemenea în primă urgență, pot aduce date suplimentare în susținerea sindromului infecțios sistemic și dă unele indicații indirecte de diagnostic etiologic. Sînt de luat astfel în considerație devierea la stînga a formulei leucocitare, sugestivă pentru infecția cu *E. coli*, cu *Legionella pneumophila* etc. sau evidențierea unei eozinofilii absolute sugerînd prezența unui sindrom Löeffler, a strongiloidozei și în mod excepțional a toxoplasmozei, în cazul sindromului de imunodeficiență dobîndită.

În afara testelor minimale menționate mai sus — ce pot fi efectuate în cadrul laboratorului clinic de urgență și care își au utilitatea practică imediată, mai ales în etapa diagnosticului etiologic al pneumoniilor piogene — pentru restul pneumoniilor infecțioase generate de germeni nepiogeni sau pentru diagnosticul unor afecțiuni pulmonare sau sistemice ce pot mima o pneumonie acută (Tabelul nr. 2) trebuie să se recurgă la alte teste paraclinice, în funcție de suspiciunea clinică.

Izolarea agentului cauzal din lichidul pleural, sucul pulmonar extras prin puncție „albă", sînge, lichidul cefalorahidian are semnificație diagnostică aproape certă ; cînd el este izolat din spută, aspirat traheal, exsudat faringian sau nazal, urină etc. valoarea diagnostică este mult mai modestă. În anumite situații clinice, aplicarea

acestor tehnici și pentru alte produse — cum ar fi puroiul din pustulele cutanate sau mucoase, fragmentele tisulare prelevate prin puncții-biopsii sau chiar piesele de exereză — are mare valoare diagnostică. Punerea într-un mediu de cultură adecvat doar a segmentului de cateter ce fusese înainte de extragerea sa situat strict intravenos permite frecvent identificarea bacteriei generatoare de septicemie (vezi și diagnosticul diferențial al pneumoniilor trenante).

În tabelele nr. 5 și 6 s-au trecut în revistă principalele etiologii ale pneumoniilor piogene (pneumococ, stafilococ auriu, streptococ betahemolitic grup A, *Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis, Escherichia coli, Proteus, Pseudomonas, Francisella tularensis),* cît și ale pneumoniilor generate de germeni nepiogeni (micoplasme, virusuri, chlamidii, rickettsii, fungi, paraziți, *Legionella).* Dintre acestea, pneumoniile acute bacteriene vor fi prezentate pe larg în capitolele următoare.

1.2.2. Algoritm al terapiei etiotrope

Odată intuită și/sau confirmată etiologia pneumoniei, se administrează un tratament pe cît posibil de elecție (vezi fig. 1 și Tabelul nr. 7).

Medicul trebuie să decidă, în funcție de rezultatul obținut în urma acestor diagnostice diferențiale, oportunitatea antibioticoterapiei. Precizăm că antibioticoterapia este indicată în cazul pneumoniilor alveolare, uneori în acela al pneumoniilor interstițiale bacteriene, precum și în cazurile de suprainfecție bacteriană din cursul pneumoniilor virale.

În inițierea terapiei antimicrobiene se va ține seama, în principal, de rezultatul examenului frotiului de spută colorat cu albastru de metilen, Gram și/sau Ziehl-Nielsen.

Cu ajutorul colorației Gram este foarte important să recunoaștem acele bacterii care pot fi rezistente la penicilină și care necesită astfel terapie cu aminoglicozide, peniciline semisintetice sau cefalosporine [21].

Tabelul nr. 6

EXAMENE DE LABORATOR ŞI PARACLINICE EFECTUATE ÎNA- INFECŢIOASE (ADAPTAT

INTE DE TRATAMENTUL ANTIBIOTIC ÎN PNEUMONIILE ACUTE DUPĂ PATRICK A. MURPHY [19]

Agentul etiologic	Frotiu de spută	Cultură din spută	Hemocultură	Numărare de leucocite	Examen radiologic
BACTERII *Streptococcus pneumoniae*	– diplococi lanceolaţi G (+) în număr mare, adesea în lanţuri, ± încapsulaţi	de obicei pozitivă dacă sputa este însămînţată imediat pe geloză-sînge	– pozitivă în 20% din cazuri	– de obicei crescute (10–30 000), dar leucopenia poate fi prezentă la alcoolici şi la cei cu infecţii grave	– poate fi negativ în stadiile precoce, în ciuda semnelor clinice şi a simptomelor clare de pneumonie – infiltrate mai frecvent tip bronhopneumonie decît lobare – aspect „clasic" de pneumonie francă lobară
Stafilococcus aureus	– de obicei sînt prezenţi coci G(+) încapsulaţi, adesea intracelulari – pot fi absenţi dacă pneumonia este hematogenă	– de obicei pozitivă	– frecvent pozitivă	– de obicei crescute (10–30 000), dar leucopenia poate fi prezentă în infecţii grave	– aspect de bronhopneumonie, de abcese – de obicei apar pneumatocele şi piopneumotorax
Streptococ beta-hemolitic grup A	– fără valoare din cauza prezenţei altor streptococi fără valoare – coci Gram-pozitivi	– de obicei pozitivă (pe geloză-sînge)	– frecvent pozitivă	– în general foarte crescută (20–30 000)	– adesea apare precoce pleurezie extensivă – interesare confluentă a 2 lobi
Klebsiella pneumoniae (bacilul Friedländer)	– coloraţie Gram de maximă valoare evidenţiind bacili Gram-negativi – adesea perechi	– aproape totdeauna pozitivă	– pozitivă în mai puţin de 20% din cazuri	– în general foarte mare (20–40 000), dar leucopenia poate fi prezentă în infecţii foarte grave	– interesează de obicei lobii superiori sau lobul mediu – de regulă formează precoce abcese
Haemophilus influenzae	– coloraţie Gram utilă evidenţiind cocobacili mici G(–) adesea încapsulaţi, asociaţi cu forme filamentoase G(–)	– frecvent pozitivă dacă este cultivată imediat pe geloză-chocolate şi incubată într-un recipient cu conţinut bogat în CO_2	– rar pozitivă la adulţi	– în general mare (15–30 000)	– frecvent infiltrate bronhopneumonice, dar poate prezenta un aspect lobar

Agentul etiologic	Frotiu de spută	Cultură din spută
Bacteroides fragilis	— de obicei bacili G(—)	— negativă cu excepţia culturilor anaerobe efectuate cu grijă
Escherichia coli	— coloraţie Gram de maximă valoare evidenţiind bacili G(—) în număr mare	— aproape totdeauna pozitivă
Proteus	— predomină bacili mici G(—)	— aproape totdeauna pozitivă, rămînînd pozitivă cîteva zile sub terapie antimicrobiană adecvată
Pseudomonas	— bacili G(—)	— uniform pozitive cu colonii persistente sub terapie antimicrobiană
Francisella tularensis	— de obicei inutil	— pozitivă dacă e cultivată pe geloză-sînge cu cisteină — materialul de cultură este periculos pentru personalul de laborator
MYCOPLASMAE *M. pneumoniae*	— inutil	— pozitivă în peste 50% din cazuri dacă este cultivată imediat pe mediu difazic corespunzător, dar nu e de utilitate clinică imediată (rezultatul se obţine după circa 14 zile)

Hemocultură	Numărare de leucocite	Examen radiologic
— în general negativă excepţie cînd pneumonia este asociată cu infecţie pelvină	— în general moderat crescută (15—20 000)	— la alcoolici sau vîrstnici apare precoce pleurezie adesea masivă, în general, pe fond de bronhopneumonie — frecventă la femei — cu poartă de intrare uterină
— adesea pozitivă	— în general mare cu deviere la stînga	— aproape totdeauna infiltrate bronhopneumonice în lobul inferior
— rar pozitivă	— în general mare (15—30 000)	— infiltrate pneumonice dense în general cu abcese multiple
— iniţial negativă, se poate pozitiva tardiv în cursul bolii	— adesea normal la debutul bolii cu creştere tardivă în jur de 15—20 000	— bronhopneumonie difuză cu infiltrate nodulare, frecvent cu abcese mici multiple
— aproape totdeauna negativă	— de obicei în limite normale — poate apărea leucocitoză	— infiltrat caracteristic perihilar — pneumonie perihilară + aspect de adenopatie hilară bilaterală
— negativă	— de obicei sub 10 000, dar în circa 10% din cazurile clinice poate creşte peste 20 000	— infiltratul poate fi perihilar sau lobar — într-o treime din cazuri sînt interesaţi 2 sau mai mulţi lobi

Agentul etiologic	Frotiu de spută	Cultură din spută	Hemocultură	Numărare de leucocite	Examen radiologic
VIRALE Virusul gripal	— inutil	— nu este util în timp ca valoare dignostică	— negativă	— frecvent leucopenie — poate apărea leucocitoză moderată 10—20 000	— infiltrat interstițial difuz bilateral — predominant hilobazal — atunci cînd apare
Virusul varicelei	— inutil	— inutil	— negativă	— în limite normale	— ca la gripă
Virusul rujeolei	— inutil	— inutil	— negativă	— în limite normale	— ca la gripă
Virusul respirator sincițial	— inutil	— inutil	— negativă	— în limite normale	— ca la gripă, frecvent bronhopneumonie
Adenovirusuri	— inutil	— inutil	— negativă	— în limite normale	— ca la gripă
CHLAMYDIAE *C. Psittaci*	— inutil	— inutil	— negativă	— în limite normale	— frecvent infiltrate perihilare
RICKETTSIAE *Coxiella burneti*	— negativ	— inutil	— inutil	— variabil	— infiltrate pătate cu distribuție în general perihilar
MYCOBACTERIACEAE *Mycobacterium tuberculosis*	— prezența de bacili acid-alcoolorezistenți la cei cu leziuni cavitare — adesea e negativ în pneumonia precoce neescavată	— pozitivă, dar numai după 4—6 săptămîni	— negativă	— adesea normal în timpul pneumoniei acute sau bolii cavitare	— boala cavitară interesează lobul superior și poate fi confundată cu pneumonia cu Klebsiella, și alte pneumonii necrozante — inițial infiltrat subclavicular — forma bronhopneumonică — forma miliară; uneori aspect de lobită

Tabelul nr. 6 (continuare)

Agentul etiologic	Frotiu de spută	Cultură de spută	Hemocultură	Numărare de leucocite	Examen radiologic
FUNGI *Histoplasma capsulatum*	— microorganisme intracelulare evidențiate prin colorația PAS. Se văd mai neclar cu colorația Gram	— pozitivă în circa 4—8 zile, pe mediu Sabouraud	— rar pozitivă	— variabil, dar în general în limite normale	— nespecific, adesea apar infiltrate pulmonare difuze multiple
Coccidioides immitis	— apar sfere caracteristice cu endospori după tratament cu hidroxid de potasiu 20%	— pozitivă pe mediu Sabouraud dar numai după 5—10 zile	— inutilă	— variabil, dar în general în limite normale	— infiltrate multiple și limfadenopatie hilară pronunțată, de obicei — frecvent pleurezii
Cryptococcus neoformans	— adesea pozitiv cu forme sferice goale, caracteristice (5—15μ) văzute pe preparate colorate cu cerneală de India	— pozitivă pe mediu Sabouraud dar numai după 5—10 zile	— adesea pozitivă	— variabil, dar în general în limite normale	— obișnuit infiltrate dense localizate în segmentele bazale
Blastomyces dermatitidis	— adesea pozitiv cu celule caracteristice goale, balonizate, cu perete îngroșat, de mărimi variabile (4—24μ)	— pozitivă pe geloză-sînge sau Sabouraud dar numai după 5—10 zile	— negativă	— variabil, dar în general în limite normale	— infiltratul poate fi fin și difuz sau bine localizat și dens — pot apare cavități cu pereți subțiri
Aspergillus fumigatus	— foarte util, evidențiind micelii segmentate acoperite de mici spori rotunzi	— pozitivă pe Sabouraud, dar cu valoare diagnostică dacă e obținută direct din segmentul infectat	— negativă	— în general în limite normale, excepție în bolile severe	— inițial infiltrate multiple cu escavare tardivă — adesea aspergiloza se localizează în cavități existente (post TBC, abcese)
PARAZIȚI *Pneumocystis*	— inutil	— inutil	— inutil	— în jur de 20 000	— infiltrat perihilar urmat de infiltrate alveolare bilaterale și semne de hiperinflație
Toxoplasma	— inutil	— inutil	— negativă	— eozinofilie absolută	— normal sau variabil

Agentul etiologic	Frotiu de spută	Cultură din spută
Strongiloides	— adesea util, putînd evidenţia parazitul	— inutil
LEGIONELLAE *Legionella pneumophila*	— inutil	— se poate încerca cultivarea pe mediu Müller-Hinton suplimentat cu 1% hemoglobină şi 1% material nutritiv bacterian (fier, cisteină, amidon etc.)

În această categorie de germeni se includ : marea varietate a bacililor Gram-negativi *(Enterobacteriaceae* sau *Pseudomonas)*, varietatea cocilor Gram-pozitivi încapsulaţi sau nu (stafilococi, pneumococi), precum şi cocobacilii Gram-negativi pleomorfi, coloraţi bipolar *(Haemophilus influenzae)*.

Tratamentul iniţial al pneumoniilor bacteriene bazat pe coloraţia Gram a frotiului de spută este prezentat în Tabelul nr. 8.

Dacă frotiul de spută nu este sugestiv pentru o anumită etiologie bacteriană, terapia iniţială este determinată de diagnosticul de probabilitate etiologică obţinut în urma analizei datelor de anamneză şi a condiţiilor patogenice reprezentate de existenţa unor boli de fond ce puteau predispune pacientul la pneumonie.

Vom alege ca antibiotic pe acela care este cel mai puţin toxic şi la care germenele este probabil sensibil.

În aceste cazuri terapia antibiotică iniţială se impune a fi modificată în funcţie de rezultatul culturilor, testelor de sensibilitate a germenului şi de răspunsul iniţial la terapie.

Tabelul nr. 6 (continuare)

Hemocultură	Numărare de leucocite	Examen radiologic
— pozitivă	— eozinofilie absolută	— infiltrate pătate difuze
— negativă	— de obicei crescut (12—18 000) cu deviere la stînga	— hiperinflaţie pulmonară — apariţia de opacităţi mari pufoase în cîmpurile pulmonare sugerînd adesea metastaze pulmonare

Durata terapiei antimicrobiene în pneumonia bacteriană este în funcţie de etiologie şi, respectiv, de răspunsul la terapie.

1.2.3. Criterii de urmărire a evoluţiei cazului

Sub antibioterapie, ce iniţial părea eficace, se poate constata o evoluţie ulterioară nefavorabilă a bolii.

În funcţie de evoluţia lor clinică şi radiologică astfel de pacienţi pot fi încadraţi în două grupe :

— cu pneumonii ce nu răspund ulterior clinic şi cu menţinerea imaginii radiologice sub tratament ;

— cu pneumonii ce se rezolvă satisfăcător, dar rămîn febrili sau refebricitează după un interval oarecare de timp de afebrilitate.

• Cînd boala evoluează clinic favorabil pacientul este afebril, are poftă de mîncare, nu prezintă disconfort respirator la efort, dar modificările radiologice persistă, medicul nu trebuie să se alarmeze. În aceste cazuri nu se va modifica terapia antibiotică şi nici nu se va prelungi perioada de administrare a acesteia peste durata obişnuită.

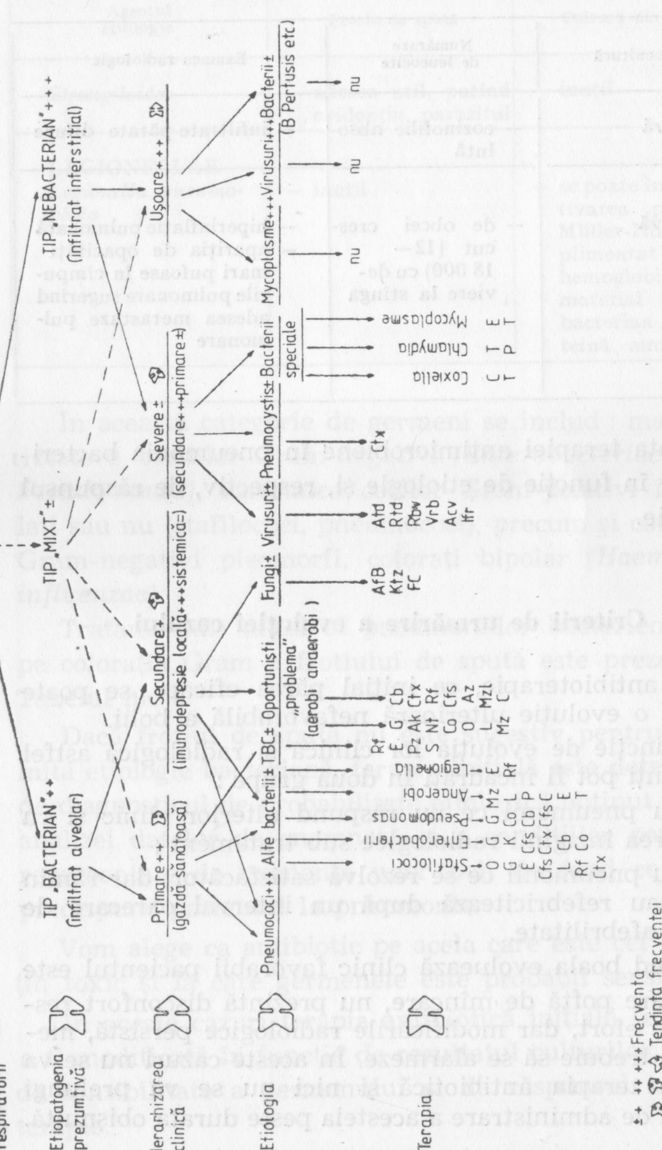


Fig. 1. Schema de terapie etiologică a pneumoniilor infecțioase acute [5]: *A* — Ampicilina; *Acv* — Aciclovir; *Atd* — Amantadina; *AfB* — Amfotericina; *Az* — Azlocilina *C* — Cloramfenicol; *Cl* — Carbelicilina; *Co* — Colimicina; *Cfs* — Cefalosporine; *Ctx* — Cotrimoxazol; *E* — Eritromicina; *Eb* — Etambutol; *Fc* — 5Fluorocitozin; *IG* — Gentamicina; *In* — Izoniazida; *Ifr* — Interferon; *K* — Kanamicina; *Ktz* — Ketoconazol; *L* — Lincomicina; *Mz* — Metronidazol; *Mzl* — Mezlocilina; *Nt* — Netilmicina; *O* — Oxacilina; *P* — Penicilina; *Pz* — Pirazinamida; *Rbv* — Ribavirin; *Rf* — Rifampicina; *Rtd* — Rimantadina; *S* — Streptomicina; *T* — Tetraciclina; *Vrb* — Vidarabina.

Tabelul nr. 7

ANTIBIOTERAPIE ȚINTITĂ ETIOLOGIC

Agentul etiologic	Antibiotic: de elecție	Antibiotic: alternative
Pneumococ	Penicilină G	Cotrimoxazol Eritromicină Clindamycin
Stafilococcus aureus	Oxacilină	Eritromicină Gentamicin cefalosporină I: — Cephalothin — Cefazolin Cotrimoxazol Rifampicină Clindamycin Vancomycin
Streptococ betahemolitic grup A	Penicilină G	Eritromicină Clindamycin
Klebsiella pneumoniae	Gentamicin Cephalothin	Tobramycin Kanamicină Amikacin Cloramfenicol
Haemophilus influenzae	Ampicilină	Cloramfenicol [14] Cotrimoxazol [14]
Bacteroides fragilis	Metronidazol [1,30]	Cloramfenicol Clindamycin
Escherichia coli [14]	Gentamicin	Kanamicină Amikacin Ampicilină Cotrimoxazol
Proteus	Carbenicilină	Gentamicină Kanamicină Cefalosporină
Pseudomonas [14]	Cefoperazonă sau Ceftazidim [13] Gentamicin Colimicină	Carbenicilină Tobramycin Amikacin Netilmicin

Tabelul nr. 7 (continuare)

Agentul etiologic	Antibiotic de elecție	Antibiotic alternative
Francisella tularensis	Streptomicină	Kanamicină Gentamicin
Mycoplasma pneumoniae	Eritromicină	Tetraciclină
Chlamydia psittaci	Tetraciclină	Cloramfenicol
Rickettsiae: *Coxiella burnetti*	Tetraciclină	
Mycobacterium tuberculosis	Isoniazida+ Rifampicină+ Etambutol+ Pirazinamidă	Streptomicină Cicloserină
Fungi: *Histoplasma capsulatum*	Ketoconazol sau Amphotericin B	
Coccidioides immitis	Miconazol sau Ketoconazol	Amphotericin B
Cryptococcus neoformans	Amphotericin B± 5-Fluorocytosine	
Blastomyces dermatitidis	Ketoconazol sau Amphotericin B	2-Hidroxistilbamidină Miconazol
Aspergillus fumigatus	Amphotericin B+ Rifampicină	Flucytosine
Paraziți: *Pneumocystis carini*	Cotrimoxazol	Pentamidin
Toxoplasma	Sulfadiazină	Pirimetamin
Strongiloides	Thiabendazole	
Alți germeni: *Legionella pneumophilla*	Eritromicină+ Rifampicină [14]	

Tabelul nr. 8

TERAPIA INIȚIALĂ A PNEUMONIILOR BACTERIENE ÎN FUNCȚIE DE COLORAȚIA GRAM A FROTIULUI DE SPUTĂ (MODIFICAT DUPĂ KARL A. PERLINO [21]

Germenele	Antibioticul *
Bacili Gram-negativi	Dintre cefalosporine Cefazolin (2 g, i.v., la 8–12 ore) sau Carbenicilină (500 mg/kgc/zi, în doze divizate la 4 ore)și un aminoglicozid (Tobramycin 1,5 mg/kgc, la 8 ore) ori Amikacin (5 mg/kgc, la 8–12 ore) sau Gentamicin) ori Colistin
Coci Gram-pozitivi — stafococi	O penicilină penicilinazorezistentă (Oxacilină 3 g, i.v., la 12 ore) sau Nafcilin sau Cefalosporine (Cephalotin 2 g, i.v. la 4 ore)
Cocobacili mici pleomorfi Gram-negativi	Ampicilină 4-6 g/zi sau Cefamandole 1 g, la 4-6 ore
Coci eliptici Gram-pozitivi cu aspect de diplococi sau lanțuri scurte pneumococi, streptococi	Penicilină G 600 000 U, i.v., în bolus, la 12 ore [6] sau Eritromicină 1,2–1,6 g/zi, în două prize la interval de 12 ore
Coci Gram-pozitivi în lanțuri lungi	Penicilină G 1 000 000 U,i.v., în bolus, la 12 ore
Diplococi.Gram-negativi	Penicilină G 1 000 000 U,i.v., în bolus, la 12 ore
Floră „mixtă“ (probabil anaerobi); coci Gram-pozitivi și bacili Gram-negativi cu morfologii, variate, bacili Gram-pozitivi, coci Gram-negativi [13, 14]	Penicilină G 2 000 000 U, i.v., în bolus, la 12 ore, sau Clindamycin 300 mg, i.v., la 6 ore, Metronidazol 2 g/zi, per os, lg, la 12 ore [1,2,3,4,6]

* Doze aproximative la pacienți cu funcție renală normală.

Un exemplu concludent îl constituie pneumonia pneumococică, în care simptomatologia clinică este rapid reversibilă, în ciuda persistenţei unei imagini radiologice modificate încă cîteva săptămîni [17].

Dacă infiltratul pulmonar şi simptomatologia clinică persistă, se impune revederea diagnosticului — atît a celui clinic, cît şi a aceluia de laborator.

Din punct de vedere clinic este necesar să se evidenţieze eventuala existenţă a unui alt focar de infecţie decît cel pulmonar.

De asemenea, trebuie să se stabilească dacă opacitatea pulmonară nu exprimă de fapt decît prezenţa de lichid pleural infectat ce poate fi mascat în una din scizurile pulmonare, dînd o falsă imagine de proces pneumonic.

Dacă lichidul pleural este abundent, atunci el se drenează pentru a facilita funcţia respiratorie şi a permite o vindecare cît mai rapidă.

O altă posibilitate este ca diagnosticul bacteriologic să fie eronat şi deci şi antibioticul administrat inadecvat. În acest caz se impune reevaluarea diagnosticului etiologic.

Dacă diagnosticul etiologic este corect, dar evoluţia este totuşi nesatisfăcătoare bolnavul va fi privit din punctul de vedere al unei pneumonii trenante.

• În pneumoniile cu răspuns nesatisfăcător febra poate persista sau, după o perioadă afebrilă, poate reveni.

Pneumoniile generate de streptococi, stafilococi şi bacili Gram-negativi se caracterizează printr-un răspuns relativ lent la terapie, astfel încît în cazurile necomplicate febra poate persista uneori chiar mai mult de două săptămîni.

Dacă bolnavul este febril, dar simptomatologia clinică pulmonară s-a remis, iar imaginea radiologică specifică a dispărut este foarte probabil că terapia este adecvată, persistenţa temperaturii poate fi legată de prezenţa unei complicaţii infecţioase extrapulmonare — cum ar fi empiem, pericardită etc.

Uneori abcese metastatice pot apare în locuri neaşteptate — coloana vertebrală, splină, meninge, articulaţii etc.

Cînd se intuieşte prezenţa unui focar metastatic infecţios, pentru a-l depista, este bine să se ia în consideraţie chiar şi cea mai neînsemnată acuză din partea bolnavului.

Dacă după o perioadă de afebrilitate bolnavul redevine febril medicul trebuie să se gîndească în primul rînd la posibilitatea unei superinfecţii pulmonare sau la existenţa unei infecţii la alt nivel. Suprainfecţia pulmonară se traduce de obicei prin reapariţia simptomatologiei respiratorii.

În cazul cînd supoziţia nu se confirmă, atunci trebuie căutată altă cauză de febră fără legătură cu procesul pulmonar cum ar fi : infecţie urinară, tromboflebită profundă a unui membru (mai ales la vîrstnici) etc.

Dacă nu se reuşeşte să se stabilească o altă cauză infecţioasă de febră sau o tromboflebită profundă este foarte probabil ca febra să fie medicamentoasă, ceea ce impune întreruperea terapiei antimicrobiene, care conduce la remiterea febrei în circa 24—48 ore.

1.3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL PNEUMONIILOR TRENANTE

1.3.1. Diagnosticul clinic al pneumoniilor trenante

Se consideră că ne aflăm în faţa unei pneumonii trenante ori de cîte ori după circa 10-14 zile de tratament antimicrobian bine argumentat şi condus evoluţia clinică a bolnavului cu pneumonie acută este nefavorabilă sau greu remisivă.

Vom exclude din această categorie acele pneumonii a căror evoluţie naturală (în cazurile necomplicate) depăşeşte această perioadă, cum sînt pneumoniile stafilococice, streptococice şi cele cu bacili Gram-negativi.

Dacă pe parcursul bolii procesul infecţios s-a extins la alţi lobi (Tabelul nr. 9) se impune cu necesitate reeva-

Tabelul nr. 9

PRINCIPALII AGENŢI ETIOLOGICI CE CONDUC LA INTERESARE PULMONARĂ MULTILOBARĂ [10]

Agentul etiologic	Incidenţa afectării multilobare
Pneumococ	Rar
Stafilococ	Relativ frecvent
Streptococ betahemolitic grup A	Relativ frecvent
Klebsiella pneumoniae	Relativ frecvent
Bacteroides fragilis	Frecvent
Escherichia coli	Relativ frecvent
Proteus	Frecvent
Pseudomonas	Foarte frecvent
Legionella pneumophila	Foarte frecvent (mai mult de 3 lobi)

luarea antibioterapiei şi/sau etiologiei, precum şi suspicionarea unei pneumonii acute trenante.

De cele mai multe ori reevaluarea antibioterapiei în conformitate cu datele de laborator şi paraclinice duce la rezolvarea cazului. Uneori însă această afectare pulmonară se perpetuează ridicînd multe probleme de diagnostic diferenţial.

În afara criteriilor generale de urmărire a evoluţiei procesului acut, există o multitudine de condiţii fiziopatologice evidenţiabile ce pot concura la persistenţa procesului infecţios pulmonar. Aceste condiţii fiziopatologice pot ţine de evoluţia pneumoniei trenante pe un fond obstructiv sau de prezenţa unor factori favorizanţi pentru instalarea unor infecţii cu potenţial necrozant.

● **Pneumonii cu componentă obstructivă.** Decelarea componentei obstructive într-o pneumonie trenantă are de multe ori importanţă practică imediată, deoarece înlăturarea obstrucţiei de la nivelul bronşitei de drenaj a focarului pneumonic — atunci cînd este posibil — este urmată de drenarea corespunzătoare a puroiului, a cărei consecinţă imediată este scăderea rapidă a numărului germenilor patogeni. Diminuarea rapidă a numărului germenilor este foarte utilă, întrucît, pe de o parte, permite mijloacelor de apărare locală pulmonare să intervină cu mai multă eficacitate, iar pe de altă parte să amorseze, prin intermediul trombospondinei şi fibronectinei, o serie de mecanisme ce concură la refacerea ţesutului pulmonar lezat.

Cauzele cele mai frecvente de obstrucţie bronşică sînt reprezentate de bronşite, bronşiectazii, bronşiolite şi, nu în ultimul rînd, de neoplasmul bronşic. Pe lîngă acestea un rol important revine astmului bronşic infectoalergic şi emfizemului pulmonar. Cînd pneumonia acută evoluează pe fondul unui astm bronşic infectoalergic se constituie un cerc vicios — infecţia agravează bronhoconstricţia, iar bronhoconstricţia trenează infecţia, conducînd la instalarea pneumoniei acute trenante.

În cazurile în care pneumonia acută evoluează pe fondul unui enfizem pulmonar obstrucţia se produce prin reducerea suportului anatomic al căilor aeriene şi prin scăderea consecutivă a reculului elastic al parenchimului pulmonar, condiţii ce determină un drenaj necorespunzător în teritoriul procesului infecţios pulmonar. Consecinţa imediată este tot instalarea pneumoniei acute trenante.

O cauză mai rar întîlnită de obstrucţie bronşică parcelară o constituie prezenţa unor corpi străini la acest nivel, care împiedică evacuarea puroiului din focarul pulmonar respectiv, favorizînd trenarea infecţiei.

● **Pneumonii necrozante.** Instalarea pneumoniilor necrozante se însoţeşte de extinderea procesului pulmonar şi, respectiv, de formarea unor multiple abcese pulmonare. Cel mai frecvent acest tip de pneumonie are ca agent etiologic stafilococul [20, 25, 26] sau unii bacili Gram-negativi.

În acest context trebuie să se deceleze factorii ce predispun la instalarea abcesului pulmonar (v. Tabelul nr. 10), care pot aduce elemente în plus la înţelegerea patogeniei bolii. Dintre factorii ce predispun la infecţii pulmonare necrozante, aspiraţia de conţinut lichidian gastric are implicaţii fiziopatologice deosebite. Astfel, din punct de vedere fiziopatologic aspiraţia de conţinut lichidian gas-

Tabelul nr. 10

FACTORI CE PREDISPUN LA INFECŢII PULMONARE NECROTIZANTE[10]

1. Aspiraţie de secreţii orofaringiene în caz de: — alcoolism — anestezie recentă — supradozare de medicamente — epilepsie — boli esofagiene — amigdalectomie *
2. Infecţii ale cavităţii bucale — dentare — gingivale
3. Aspiraţie de conţinut lichidian gastric

* În primii ani după amigdalectomie s-a semnalat un risc crescut de dezvoltare a abcesului pulmonar [10]. Apariţia acestuia s-ar datora inhalării unui material puternic infectat de la nivelul amigdalelor, inhalării de sînge, precum şi unei tehnici anestezice deficitare. Aceste condiţii ar favoriza cantonarea de germeni anaerobi la nivel pulmonar, care într-un prim stadiu ar genera o pnemonie trenantă, iar ulterior instalarea de abcese pulmonare.

tric conduce iniţial la instalarea unui grad de bronhospasm şi apoi la apariţia unei bronşite şi chiar a unei pneumonii de iritaţie, datorate acţiunii caustice a acidului clorhidric din secreţia gastrică.

O dată cu aspiraţia de conţinut gastric, din cavitatea orofaringiană sînt antrenaţi o serie de germeni ; aceştia sînt responsabili de suprainfecţia bronşitei şi/sau pneumoniei, iniţial de iritaţie, după care apoi în ariile pulmonare interesate se instalează o pneumonie bacteriană acută.

Existenţa a două tipuri de leziuni în teritoriile pulmonare afectate — o leziune chimică şi alta infecţioasă — explică, cel puţin în parte, trenarea procesului pneumonic.

În cazul în care evidenţierea unor astfel de condiţii fiziopatologice nu este posibilă se impune efectuarea diagnosticului diferenţial al unor infiltrate pulmonare neinfecţioase ce pot mima o pneumonie bacteriană (Tabelul nr. 2).

1.3.2. Diagnosticul paraclinic al pneumoniilor trenante

De cele mai multe ori diagnosticul afecţiunilor menţionate necesită efectuarea unor examene invazive. În general, acestea au rolul de a confirma sau infirma supoziţia clinică. Adesea însă lipsa de pozitivitate a unora dintre aceste examene, mai mult sau mai puţin specifice — excluzînd biopsia pulmonară cu torace deschis —, nu înseamnă cîtuşi de puţin infirmarea diagnosticului. Deci, unor astfel de teste trebuie să li se cunoască limitele şi să fie luate în consideraţie numai în funcţie de contextul clinic.

Diagnosticul stabilit după efectuarea eventuală şi a acestor teste va decide, pe de o parte, atitudinea medicală imediată, iar pe de altă parte urmărirea clinică, de laborator şi paraclinică a acestor bolnavi.

În continuare ne vom referi pe scurt la testele, metodele şi examenele de laborator ce se pot efectua pentru precizarea diagnosticului.

• **Teste imunologice** se execută pentru a identifica un antigen sau anticorp specific (în funcţie de tehnică) în vederea elucidării unui diagnostic etiologic şi aprecierii amplitudinii răspunsului imun al gazdei faţă de agentul infectant.

Pentru a avea valoare diagnostică trebuie efectuate de obicei două determinări — una în faza acută a bolii, iar alta în perioada de convalescenţă —, intervalul de timp dintre acestea fiind în funcţie de agentul etiologic.

Principiul acestor tehnici este simplu : fie se pune în reacţie un anticorp specific cunoscut pentru evidenţierea antigenului presupus a fi implicat, fie, din contra, se pune în reacţie antigenul cunoscut pentru a stabili eventuala prezenţă în serul pacienţilor a anticorpilor specifici, această din urmă reacţie intrînd în cunoscuta categorie a reacţiilor aşa-zise serologice [8, 28, 29, 31, 33].

• **Bronhoscopia, aspiratul bronşic şi biopsia pulmonară transbronşică.** Într-o serie de pneumonii trenante,

mai ales în acelea în care se suspicionează o componentă obstructivă, se impune efectuarea bronhoscopiei.

Bronhoscopia prezintă avantajul că permite vizualizarea leziunii bronșice, prelevarea de aspirat bronșic și/sau executarea de biopsii.

Efectuarea de frotiuri și respectiv de culturi pe medii adecvate din aspiratul bronșic poate conduce în unele cazuri la elucidarea diagnosticului.

Biopsia transbronșică (BTB) sau biopsia de perete bronșic are o oarecare utilitate diagnostică în infiltratele difuze cu interesare peribronșică, precum și în cancerul bronhopulmonar. Această metodă de biopsie pulmonară este mai puțin invazivă și în mod considerabil mult mai puțin costisitoare decît biopsia pulmonară cu torace deschis. Dezavantajul biopsiei transbronșice constă în faptul că zona de biopsiere este neselectivă, mărimea fragmentului tisular obținut este de obicei mică și provine din regiuni din imediata vecinătate a bronșiilor [30]. Dezavantajele menționate au ridicat în ultima vreme tot mai mult problema stabilirii, pe cît posibil, a unor criterii de apreciere a valorii diagnostice a fragmentului tisular obținut prin biopsia transbronșică. Se consideră că răspunsul la această problemă nu poate fi dat în funcție de numărul de alveole vizualizate histologic prin extrapolare de la puncția biopsie renală, probă în care se apreciază că dacă se evidențiază din punct de vedere histologic 5 glomeruli în fragmentul obținut aceasta are valoare diagnostică [30].

Cînd fragmentul obținut nu conține țesut pulmonar sau este alcătuit numai din elemente ale peretelui bronșic răspunsul este simplu.

În cazul în care fragmentul este foarte mic și conține numai cîteva celule, el va fi considerat ca avînd valoare diagnostică dacă se evidențiază celule tumorale sau leziuni granulomatoase. Dimpotrivă, un fragment mare care evidențiază numai țesut pulmonar normal în prezența unei imagini radiologice cu infiltrate pulmonare extinse va fi considerat ca inadecvat din punct de vedere diagnostic [9, 30].

Odată luate în discuție aceste precauții, apare evident că diagnosticul final va fi pus, atunci cînd este posibil,

în urma coroborării rezultatului bioptic cu datele clinice, fiziologice, imunologice, radiologice etc.

Pînă în prezent nu s-au stabilit criterii unitare de testare a acurateței diagnosticului, astfel încît metodele folosite trebuie examinate pornindu-se de la o simplă judecare a validității tehnice pînă la corelații clinice și, ocazional, comparare cu rezultatele obținute la biopsia cu torace deschis sau datele obținute la necropsie.

De multe ori o biopsie transbronșică considerată ca avînd valoare diagnostică nu aduce mai multe informații decît o biopsie normală sau albă (fără importanță diagnostică), în cazul pneumoniilor interstițiale, fibrozante sau a reacțiilor nespecifice [30].

Dacă biopsia transbronșică nu evidențiază un aspect morfologic cît de cît sugestiv pentru o anumită entitate, atunci se va recurge la alte tehnici de biopsie pulmonară.

• **Lavajul bronhoalveolar** (LBA). Această tehnică prezintă valoare diagnostică în investigarea infiltratelor pulmonare difuze, dacă profilul celular obținut este corelat cu alte date.

Lavajul bronhoalveolar necesită o tehnică relativ simplă [7, 27]. Studiul lichidului de lavaj poate evidenția o serie de aspecte caracteristice sau cvasicaracteristice pentru o anumită afecțiune inflamatorie pulmonară [18].

În evaluarea testului trebuie avut în vedere dacă pacientul este fumător sau nu, deoarece la nefumători s-a constatat prezența de circa 93% macrofage, 7% limfocite și sub 1% polimorfonucleare, în timp ce la fumători numărul polimorfonuclearelor tinde să fie mult mai mare [18].

La bolnavii cu infiltrate pulmonare difuze se pot evidenția în principal trei tablouri din punct de vedere al diferenței numerice a celulelor inflamatorii găsite în lichidul de lavaj bronhoalveolar (LLBA).

Fiecare dintre aceste tablouri este sugestiv fie pentru un proces infecțios [27], fie pentru diferite alte procese inflamatorii [11, 27] (Tabelul nr. 11).

Dacă se suspicionează o pneumonie infecțioasă trenantă, găsirea unui număr crescut de neutrofile în lavajul

Tabelul nr. 11

CORELAȚII ÎNTRE TABLOUL CELULAR AL LICHIDULUI DE LAVAJ BRONHOALVEOLAR ȘI SUPOZIȚIA DIAGNOSTICĂ [11]

Tabloul celular al lichidului de lavaj bronhoalveolar	Supoziția diagnostică
Polimorfonucleare în număr crescut	— proces infecțios
Limfocite în număr cescut	— sarcoidoză sau tuberculoză
Polimorfonucleare în număr crescut plus alte celule inflamatorii	— alveolită fibrozantă criptogenetică — pneumoconioză sau infecție

bronhoalveolar reprezintă un argument puternic în favoarea acestui diagnostic, indicînd totodată și un prognostic favorabil [27], precum și eventuala decizie de efectuare a unei biopsii pulmonare.

De asemenea, din lichidul de lavaj bronhoalveolar — în afara executării examenului citologic — există și posibilitatea cultivării agentului patogen presupus a fi încriminat în etiologia procesului pneumonic trenant.

Suspicionarea unei tuberculoze este mult crescută dacă prin lavajul bronhoalveolar se decelează creșterea numerică a limfocitelor, existînd și posibilitatea de a efectua culturi, mai ales în cazul suspecților de tuberculoză cu sputa negativă.

Dacă examenul microscopic pentru bacili acid-alcoolorezistenți și biopsia transbronșică sînt negative, un profil celular caracteristic al lichidului de lavaj bronhoalveolar poate reprezenta un argument diagnostic important pînă la pozitivarea culturilor [27].

În ceea ce privește sarcoidoza și alveolita fibrozantă criptogenetică, efectuarea unei diferențieri numerice a celulelor inflamatorii din lichidul de lavaj bronhoalveolar este utilă pentru aprecierea activității inflamatorii a acestor afecțiuni [11].

Deși anumite boli au un profil celular cvasicaracteristic la examenul lichidului de lavaj bronhoalveolar, profile

asemănătoare pot să apară și în alte situații. Rezultatele lavajului bronhoalveolar sînt așadar nepatognomonice, exceptînd situațiile în care la examenul microscopic sau prin culturi se poate evidenția un anumit agent infecțios.

Prin informațiile de diagnostic și prognostic pe care le aduce, lavajul bronhoalveolar trebuie luat în considerație în investigarea unui pacient cu afectare pulmonară difuză nediagnosticată.

• **Biopsia pulmonară cu torace deschis** (BPTD). Pentru diagnosticul bolilor pulmonare difuze este de multe ori necesar să se recurgă la investigarea aspectului histologic al țesutului pulmonar afectat.

Cea mai utilă metodă de obținere de țesut pulmonar lezat este biopsia pulmonară cu torace deschis, care permite prelevarea de țesut pulmonar din zonele cele mai reprezentative.

Această tehnică este indicată atît în afecțiunile pulmonare fără afectare importantă funcțională, cît și în cazul unor afectări pulmonare funcționale severe, a hipertensiunii pulmonare arteriale și chiar în cazul unor coagulopatii [12].

Efectuarea unei astfel de investigații este cu atît mai utilă în cazurile de afectări pulmonare funcționale severe, deoarece de stabilirea unui diagnostic corect depinde evoluția ulterioară.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. CĂRUNTU, F., *Diagnosticul și terapia avortului septic. Probleme actuale de colaborare interdisciplinară*, Obstetrică și Ginecologie, 1976, *21*, 359.
2. CĂRUNTU, F., *Terapia discontinuă cu antibiotice în septicemiile cu poartă de intrare uterină ; 43 de cazuri studiate comparativ*, Medicina Internă, 1978, XXX, *4*, 319.
3. CĂRUNTU, F., *Terapia antimicrobiană discontinuă în septicemii. Studiu comparativ pe 132 de cazuri*, Medicina Internă, 1982, XXXIV, *3*, 267.
4. CĂRUNTU, F., *Particularități ale tratamentului discontinuu cu Metronidazol în 50 de cazuri de septicemii cu bacterii*

anaerobe cu poartă de intrare uterină, Obstetrică și Ginecologie, 1983, *31*, *2*, 157.
5. CĂRUNTU. F., *Tratamentul etiologic al pneumoniilor infecțioase acute, Ghidaj algoritmic*, Viața Medicală, 1986, XXXIII, *1*, 35.
6. CĂRUNTU,F. ; ANGELESCU, M. ; PREDOVICIU, F., *Antibioterapia discontinuă la 12 ore interval în pneumoniile bacteriene acute primare ale adultului. Studiu comparativ pe 143 cazuri*, Medicina Internă, 1977, XXIX, *4*, 327.
7. COLE, P. J. ; TURTON, C. W. G. ; LANYON, H. C. ; COLLINS, J. V., *Bronhoalveolar lavage for the preparation of free lung cells : technique and complications*, Br. J. Dis. Chest, 1980, *74*, 273.
8. DRAPER, C.C., *Immunodiagnostic of tropical infections. Editorial*, J. Trop. Med. Hyg., 1976, 79, 23.
9. GAENSLER, E.A., *Open and closed lung biopsy*, în Sackner M.A. ed. *Diagnostic technique in pulmonary disease*, Part II, Chep. 16, Marcel Dekker, Inc., 1980, New York, 619.
10. GUENTER, C.A. ; BUCHAN, K.A., *Acute infections respiratory illness*, în *Pulmonary medicine*, J. B. Lippicott Company, New York, 1977, 224.
11. HASLAM, P.L. ; TURTON, C.W.G. ; LUKOSZEK, A. ; SALSBURY, A.J. ; DEWAL, A. ; COLLINS, J.V. ; TURNER-WARWICK, M., *Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relationship to therapy*, Thorax, 1980, *35*, 328.
12. HASSE, J. ; PERRUCHOUD, A. ; DALQUEN, P. ; HERZOG, H. ; GRADEL, E., *Open lung biopsy in diffuse pulmonary disease*, Lung, 1981, *159*, 24.
13. HEINZER, I., *La sensibilité aux antibiotiques des germes Gram négatif cliniquement importants — une étude suisse multicentrique*, Méd. et. Hyg., 1985, *43*, 2155.
14. HUGUENIN-DUMITTAN, S., *Pneumologie*, Méd. et Hyg., 1986, *44*, 54.
15. HUNNINGHAKE, G. ; GADEK, J. ; CRYSTAL, R., *Mecanisms by wich cigarette smoke attracts polymorphonuclear leukocytes to lung*, Chest, 1980, 77, 273.
16. ISPAS, L.T. ; STREINU-CERCEL, A., *Pneumoniile infectioase la pacienții imunodeprimați*, Pneumoftiziologia, 1986, XXXV, *2*, 113.
17. JAY, S.J. ; JOHANSEN, W.G. ; PIERCE, A.K., *The radiographic resolution of streptococcus pneumoniae pneumonia*, New Engl. J. Med., 1975, 293, 798.
18. KEOGH, B.A. ; CRYSTAL, R.G. ; *Alveolitis: the key to the interstitial lung disorders*, Thorax, 1982, *37*, 1.
19. MURPHY, A.P. *Pneumonia*, în *The principles and practice of medicine*, By Appleton — Century Crofts, Publishing Division of Prentice-Hall Inc., New York, 1980, 995.
20. PĂUN, L., *Tratamentul infecțiilor acute severe*, Editura Medicală, București, 1985.

21. PERLINO, A.K., *Pneumonia caused by pyogenic bacteria*, în *Medicine for the Practicing Physician*, editor in chief J. Willis Hurst, Butterworths Publishers, Boston, 1983, 347.
22. PHILIP-JOET, F., *Physiopathologie et traitement du coeur pulmonaire chronique*, Méd. et Hyg., 1985, 43, 2865.
23. POUBOSE, K.P. ; REBA, R.C. ; JILDAY, D.L., *Diagnosis of pulmonary embolism: a corelative study of the clinical, scan and angiographic findings*, Brit. Med. J., 1970, *3*, 57.
24. REYNOLDS, Y.H., *Introduction to pneumonia*, în *Cecil text book of medicine*, W.B. Saunders Company, New York, 1985, 1494.
25. ROSANOW, E.C., *The spectrum of drug induced pulmonary diseace*, Ann. Inter. Med., 1972, *77*, 977.
26. SHEAGREN, N.J., *Staphylococcus aureus. The persistent pathogen (first of two parts)*, New Engl. J. Med., 1984, *310*, *21*, 1568.
27. SHEAGREN, N.J., *Staphylococcus aureus. The persistent pathogen (second of two parts)*. New Engl. J. Med., 1984, *310*, *22*, 1437.
28. STUDDY, R.P. ; RUDD, M.R. ; GELLERT, R.A. ; SUBRAMANIAM, U. ; GAURI, S. ; DUNCAN, G., *Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary shadowing*, Brit J. Dis. Chest, 1984, *78*, 46.
29. TURNER-WARWICH, MARGARET, *Immunology of the lung*, Lavenham Press Ltd., London, 1978, 216.
30. VOLLER, A. ; BIDWELL, D.F. ; BARLETT, A., *Enzyme immunoassay in diagnostic medicine. Theory and practice*, Bull. WHO, 1976, *53*, 55.
31. WALL, P.C. ; GAENSLER, A.F. ; CARRINGTON, B.C. ; HAYES J. A., *Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases*, Am. Rev. Respir. Dis., 1981, *123*, 280.
32. WALSH, J.H., *Serology and epidemiology*, West J. Med., 1981, 123, 206.
33. WATT, B. ; COLEE, J.G., *Pathogenic anaerobic bacteria of man*, Microbiological Sciences, 1986, *3*, *3*, 88.
34. WEINSTEIN, J.A. ; FARKAS, S., *Serologic tests in injections diseases. Clinical utility and interpretation*, Med. Clin. N. Amer., 1978, *62*, 5.

CAPITOLUL 2

PNEUMONIILE CU BACTERII GRAM-POZITIVE AEROBE

Preumoniile cu bacterii Gram-pozitive dobîndite în mediu extraspitalicesc sînt în majoritatea cazurilor determinate de *Streptococcus pneumoniae* și mai rar de *Staphilococcus aureus* sau streptococi beta-hemolitici; grupa A. La subiecții imunodeprimați, *S. aureus*, dar destul de frecvent și *S. pneumoniae* sînt implicați îndeosebi în generarea pneumoniilor nosocomiale. Pneumonia cu *Bacillus anthracis* apare la persoane ce prelucrează produse animale contaminate (lînă, piei, păr de porc etc.)

2.1. PNEUMONIA CU STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Dintre pneumoniile bacteriene ale adultului aproximativ două treimi au ca agent etiologic *S. pneumoniae* [24].

2.1.1. Etiologie

Streptococcus pneumoniae (pneumococul) este un coc Gram-pozitiv lanceolat, imobil, nesporulat, dispus în perechi, izolat sau în lanțuri scurte. Frecvent prezintă capsulă mai bine vizibilă pe frontiul colorat cu albastru de metilen sau cu tuș de China. Pneumococii cresc în aerobioză, fiind însă cîteodată și anaerobi. Mediul de cultură

uzual este agar-sînge, incubat la temperatura de 37°C; în atmosferă de CO_2 5% coloniile înregistrează o creștere sporită. La noi în țară se recomandă mai ales bulionul cu infuzie proaspătă de carne de bou cu 10% ser sau sînge, *p*H = 7,6 [16]. Pe geloză, sînge sau agar-sînge modifică în verzui culoarea mediului (α—hemoliză), care necesită diferențierea obligatorie de hemoliza similară realizată de *Streptococcus viridans*. Pneumococul este lizat de sărurile biliare și inhibat de optochin, în timp ce *S. viridans* nu are aceste proprietăți. Pneumococul este virulent pentru șoarece, în timp ce *S. viridans* este apatogen.

Virulența germenului se datorește în principal polizaharidelor capsulare. Substanțele incluse în capsulă permit serotiparea. Pînă în prezent s-au decelat 86 de tipuri de *S. pneumoniae* — toate patogene pentru om și animale; dintre acestea doar cîteva sînt frecvent întîlnite în clinica umană. Serotipul III are o virulență deosebit de mare, astfel încît aproximativ 51% din pneumoniile bacteriene generate de acest serotip au o evoluție letală [11].

S. pneumoniae nu produce toxine solubile, însă secretă hialuronidază și fibrinolizină, enzime cu rol cert în extensia rapidă a procesului pneumonic.

2.1.2. Date epidemiologice

Pneumococul este un germene frecvent întîlnit în flora orofaringiană normală, purtătorii sănătoși fiind cuprinși între 30—70% [2]. Bacteria a fost izolată și din secrețiile orofaringiene de la animale — cobai, șoareci etc.

2.1.3. Fiziopatologie

Dat fiind portajul faringian de germeni atît de mare, pneumonia pneumococică se produce în general prin *autoinfecție* și mult mai puțin probabil prin aerul exhalat contaminat de la un alt bolnav. De aceea în secțiile în

care sînt tratați acești bolnavi nu sînt de obicei necesare condiții speciale de izolare.

Pneumoniile pneumococice apar în special în sezoanele reci, mai ales la subiecții de sex masculin.

După pătrunderea pneumococilor în alveolele pulmonare, prin porii Cohn difuzează la alte alveole generînd un proces de alveolită ce ocupă un segment, un lob sau chiar mai mulți lobi pulmonari. Inițial alveolele se umplu de exudat ce conține numeroși germeni, iar capilarele din pereții alveolari sînt intens congestionate (stadiul de congestie). În alveole se acumulează, relativ rapid, neutrofile polimorfonucleare, eritrocite, fibrină (stadiul de hepatizație roșie). După digerarea fibrinei de către fibrinolizinele conținute în polimorfonucleare și dispariția eritrocitelor din alveole (stadiul de hepatizație cenușie), intervin macrofagele alveolare, care îndepărtează detritusurile celulare intraalveolare, vindecarea producîndu-se în general cu *restitutio ad integrum*.

Cîteodată procesul pneumonic poate abceda sau, prin propagare directă, poate produce pleurezie fibrinoasă ori chiar pericardită. Prin depășirea barierei ganglionilor sateliți, bacteriemia apare în aproximativ 30% din cazuri, cu posibilitatea totuși rară de a determina metastaze septice (meningeene, endocardice, cutanate, osteoarticulare etc.).

2.1.4. Manifestări clinice

Boala debutează „clasic" cu : frison violent unic, febră, junghi toracic, dispnee cu polipnee. Tusea inițial este seacă, apoi apare expectorația sangvinolentă sau „ruginie".

Examenul obiectiv general indică de obicei o stare generală profund alterată cu cianoză, bătăi ale „aripilor nasului", herpes nazolabial, tahicardie. Examinarea toracelui relevă sindromul de condensare pulmonară cu submatitate, vibrații exagerate, absența murmurului vezicular și cu prezența de raluri crepitante, uneori cu suflu tubar.

În pneumoniile din lobii inferiori pot apare dureri abdominale, chiar ileus paralitic. Frecvent se constată manifestări patologice dispeptice, hepatice, urinare, neuropsihice. La pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) predominant emfizematoasă semnele de condensare pulmonară lipsesc cîteodată și de aceea alterarea stării generale a unui astfel de caz cu decompensarea cordului fără o cauză evidentă trebuie să alerteze clinicianul, care trebuie să suspicioneze și existența unei pneumonii. Uneori pneumonia cu icter este internată în secțiile de boli infecțioase, bolnavii fiind suspicionați de hepatită acută virală.

Toate aceste manifestări polimorfe sub care poate debuta o pneumonie trebuie să îndemne medicul de medicină generală să efectueze o anamneză atentă, detaliată și după un examen clinic minuțios să îndrume cît mai rapid bolnavul la policlinică sau spital, pentru că perioada de incubație a bolii este scurtă, 1-3 zile, iar succesul terapeutic depinde și de precocitatea inițierii terapiei etiotrope.

Cîteodată, îndeosebi imunodeprimații (vîrste înaintate, cirotici, diabetici, splenectomizați, uremici, alcoolici etc.), în momentul prezentării la medic pot avea complicații severe :

- locale — atelectazie, uni sau poliabcedări ;
- de vecinătate — pleurezie, empiem pleural sau pericardită ;
- coafectări extrarespiratorii — endocardite, faringite, osteoartrite, peritonite etc.

2.1.5. Date paraclinice

Era cunoscut faptul că pneumonia pneumococică avea ca expresie radiologică „clasică" o imagine de opacitate omogenă sistematizată, bine delimitată, de formă triunghiulară, avînd topografia lobului sau segmentului pulmonar afectat. Surprinzătoare este o statistică recentă a formelor radiologice întîlnite în 167 de cazuri de pneumonii

pneumococice primare sau secundare, în care aspectul „clasic“ descris s-a constatat doar la 10,1% din cazuri (Tabelul nr. 12) [19].

Tabelul nr. 12

FORME RADIOLOGICE ÎNTÎLNITE ÎN 167 PNEUMONII PNEUMOCOCICE

Aspecte radiologice	Nr. de pacienţi	%
Focar sistematizat	17	10,1
Focar nesistematizat	109	65,3
Pleurezie secundară	33	19,8
Pleurezie izolată	8	4,8

Explicaţiile acestor manifestări radiologice polimorfe vor fi detaliate în capitolele următoare.

Rareori în centrul focarului pneumonic se pot constata şi imagini cavitare (pneumonii necrozante) ; acestea apar mai ales cînd pneumococul este de serotip III sau cînd alături de pneumococ participă şi alţi germeni aerobi şi anaerobi în formarea abceselor sau empiemelor pleurale.

Numărul de leucocite este în general crescut (15 000—30 000/mm²) şi are formula Arneth deviată spre stînga, iar VSH este frecvent accelerată. De la caz la caz testele de explorare hepatică, renală etc. pot fi modificate în sens patologic. Valoarea diagnostică a acestor explorări de laborator este extrem de modestă.

2.1.6. **Diagnostic etiologic**

În practica curentă, mai ales în pneumoniile dobîndite în colectivitate, pe baza datelor clinice, radiologice şi de laborator, etiologia pneumococică poate fi adesea bănuită şi nu de puţine ori antibioterapia se instituie în mod empiric. Totuşi, efortul de diagnostic etiologic trebuie să fie un obiectiv prioritar, mai ales că aspecte clinico-radiologice similare pot fi produse şi de alte bacterii (bacili Gram-negativi aerobi, anaerobi etc.), îndeosebi la pacienţii internaţi în spital.

2.1.7. **Terapie etiotropă**

Penicilina G reprezintă antibioticul de elecţie în terapia pneumoniei pneumococice ; ea se administrează în doze de 1,6-2 milioane de unităţi, i.v., în bolus, în două prize a 800 000-1 000 000 U la 12 ore interval, maximum 7 zile.

În pneumoniile complicate cu empiem pleural şi ori de cîte ori pneumococul — singur, dar mai adesea alături de alţi germeni — generează în parenchimul pulmonar abcese unice sau multiple, dozele cotidiene de Penicilină G vor fi mai mari. Asocierile cu alte antibiotice care se impun în pneumoniile necrozante sînt expuse in extenso în Capitolul 5.

Dacă pneumonia pneumococică evoluează în cadrul unei septicemii cu atingere meningeană, endocardică, osteoarticulară etc. doza zilnică de penicilină este de 12 sau 24 000 000 U [25].

Doza totală zilnică se repartizează în 2 [4] sau 4 prize şi se administrează parenteral (de preferat intravenos sau intramuscular). Prin studii clinice comparative Căruntu şi colab. (1977) au demonstrat că în pneumoniile bacteriene acute ale adultului administrarea dozelor totale de antibiotic în două prize egale pe zi, i.v., în bolus, determină rezultate terapeutice egale sau chiar mai bune decît cele obţinute prin administrări la intervale mai mici de timp [4]. Inspiraţi de aceste rezultate şi în secţia de pneumoftiziologie din Spitalul Militar Central Bucureşti am tratat cu succes cazuri de pneumonii grave (inclusiv preumococice) cu antibiotice administrate bicotidian. Intervale între prize de 6 şi, respectiv, 4 ore sînt indicate la subiecţii imunodeprimaţi care dezvoltă pneumonie (vezi Capitolul 10). În formele necomplicate durata penicilinoterapiei este de cel mult 7 zile.

Deşi bactericide asupra pneumococului, cefalosporinele nu au o acţiune superioară penicilinei şi prin urmare nu se vor folosi curent.

La subiecţii alergici la penicilină pneumonia pneumococică se tratează cu Eritromicină, Cotrimoxazol sau lincosanide [5]. Trebuie reţinut faptul că la doze netoxice aminoglicozidele sînt inactive asupra pneumococului. Este de asemenea necesar ca în tratarea pneumococemiilor medicii practicieni să renunţe la asocierea penicilină + streptomicină deoarece streptomicina nu are nici un beneficiu terapeutic în aceste cazuri.

Hansman şi Bullen (1967) au izolat din spută pentru prima dată pneumococi rezistenţi la penicilină [13]. În acelaşi an, Dixon a dovedit posibila rezistenţă a germenului la Eritromicină şi Lincomycin [10], iar Appelbaum şi colab. (1977) la penicilină, respectiv Cloramfenicol [1]. Rezistenţa pneumococilor la Tetraciclină este în prezent de pînă la 40% [8]. Iniţial penicilinorezistenţa pneumococilor a fost găsită doar la copii (pneumonii nosocomiale sau purtători faringieni internaţi în spital pentru afecţiuni extrarespiratorii). Recent Feldman şi colab. (1985) au publicat 3 cazuri letale de pneumonii cu pneumococ penicilinorezistent la adulţi, cu boala dobîndită în afara spitalului [12]. Pînă în prezent, în ţara noastră nu s-au izolat de la adulţi pneumococi penicilinorezistenţi.

Pneumoniile cu pneumococ penicilinorezistent vor fi tratate cu Vancomycin sau cu un antibiotic la care germenul a rămas eventual sensibil, ca de exemplu Eritromicină, Cotrimoxazol, Rifampicină, acidul fusidic şi nu în ultimul rînd o fluorochinolonă de generaţia a treia etc. (conform rezultatelor antibiogramei).

2.1.8. Evoluţie şi prognostic

De obicei după primele prize de antibiotic bolnavul devine afebril şi starea clinică se ameliorează. Alteori defervescenţa apare după 4 sau mai multe zile [21]. În cazurile necomplicate vindecarea clinicobiologică se produce în aproximativ 7 zile. Ca şi în pneumoniile de altă

etiologie, normalizarea imaginii radiologice succede pe cea clinică.

Dacă terapia este instituită precoce, iar gazda este imunologic indemnă, complicaţiile sînt relativ rare. Altminteri pot apare complicaţiile menţionate şi la bolnavul internat în spital. Cîteodată, mai ales la subiecţii de vîrstă înaintată, după terminarea terapiei se constată fibroză reziduală.

În prezent mortalitatea prin pneumonia pneumococică este de 3—5% [21], fiind mai mare atunci cînd bacteriemia este prezentă [3], îndeosebi în cazurile nosocomiale. Astfel, Mylotte şi Beam (1981) au demonstrat că în pneumoniile pneumococice nosocomiale cu bacteriemie (37 cazuri) decesele s-au produs în 75,8%, iar în grupul pneumoniilor extraspitaliceşti cu bacteriemie procentul a fost de 18,2 [17]. Este subînţeles că pneumoniile ce evoluează în cadrul septicopioemiilor au un prognostic deosebit de sever ; acelaşi prognostic îl au şi la imunodeprimaţi (vezi Capitolul 10). Afectarea multilobară [3,9], abcedarea procesului pneumonic, alcoolismul cronic, precum şi vîrsta înaintată reprezintă alţi factori de evoluţie gravă.

2.1.9. Profilaxie

Din polizaharidele capsulare s-a realizat un vaccin polivalent constituit din 14 antigene. Vaccinul a fost obţinut din serotipurile care produc peste 80% din îmbolnăviri cu pneumococi [16]. Pînă în prezent vaccinul antipneumococic nu conţine antigene ale tulpinelor de pneumococ cu multirezistenţă la antibiotice. Vaccinul este indicat la unele grupe de risc care includ bolnavi cu bronhopneumopatie obstructivă cronică, îndeosebi cînd este prezent cordul pulmonar cronic, boli cardiovasculare, diabet zaharat, imunodepresie cronică etc. Toleranţa acestuia este în general bună. Doza vaccinală este de 0,5 ml, administrată i.m. sau s.c., injecţiile de rapel efectuindu-se din 3 în 3 ani. Vaccinul este contraindicat la gravide.

2.2. PNEUMONIA CU STREPTOCOCI β-HEMOLITICI

Dintre streptococii patogeni, streptococii β-hemolitici ce aparțin grupului A pot produce cîteodată pneumonii la adulți.

2.2.1. Etiologie

Streptococii sînt coci Gram-pozitivi dispuși în perechi sau lanțuri. Aceștia se dezvoltă în aerobioză, dar uneori sînt și anaerobi. Pe mediul geloză-sînge apar mici colonii, în jurul cărora produc β-hemoliză. De regulă, diferențierea acestora de streptococii din grupele B și D, tot β-hemolizanți, se face obișnuit prin testul cu bacitracină, cei din grupul A fiind aproape întotdeauna bacitracinosensibili.

Dintre cele 3 antigene — M, T, R — incluse în peretele celular, proteina M este factorul cel mai important care conferă virulență germenului. Streptococii din grupul A produc o suită largă de toxine extracelulare și enzime care le sporesc puterea patogenă.

2.2.2. Date epidemiologice

Streptococii β-hemolitici pot fi izolați și la adulți din exudatul nazal sau faringian, de pe piele din regiunea perineală.

Cazurile de pneumonii cu aceste bacterii pot apare sporadic sau ca mici epidemii, mai ales în colectivități închise (școli, tabere, cazărmi etc.). Sezoanele reci, intemperiile favorizează apariția îmbolnăvirilor.

2.2.3. Fiziopatologie

Pneumoniile apar îndeosebi secundar, în cursul septicemiilor sau endocarditelor, prin autoinfecție, dar și prin inhalare de picături Pflüge contaminate.

După instalarea procesului pneumonic (sînt afectați îndeosebi lobii inferiori), în pneumoniile cu streptococi din grupul A căile limfatice se obstruează relativ rapid cu fibrină și exudat, astfel încît limfa circulă retrograd, de la hil spre pleură [21], producîndu-se pleurezie secundară, îndeosebi serofibrinoasă.

2.2.4. Manifestări clinice

Simptomele și semnele clinice sînt cele ale unei pneumonii bacteriene. Prezența epanșamentului pleural adaugă semiologia acestuia. Bacteriemia este rar constatată.

În afara complicațiilor locale și de vecinătate menționate în cazul pneumoniei pneumococice, devin uneori redutabile și dificil de tratat complicațiile extrarespiratorii generate de boala streptococică și anume glomerulonefrita, angina streptococică, anemia, trombocitopenia și chiar purpura fulminans.

Recent, Ciochinaru și colab. (1987) a publicat cazul unui adult tînăr tratat etiotrop cu succes în Spitalul Militar Central pentru pleurezie serofibrinoasă și angină cu streptococ β-hemolitic, care în primele zile de boală a prezentat și glomerulonefrită intrainfecțioasă [6].

2.2.5. Date paraclinice

Imaginile radiologice sînt cele constatate și în alte pneumonii bacteriene. Ca și în pneumonia pneumococică examenele de laborator indică de obicei leucocitoză cu neutrofilie, mai rar anemie și accelerarea VSH.

2.2.6. Diagnostic etiologic

Certitudinea diagnostică se obține după izolarea și identificarea streptococului din produsele patologice.

Titrurile ASLO înalte și mai ales dinamica acestora întăresc certitudinea diagnostică. Trebuie reținut însă că

fără a identifica agentul patogen, titrurilor ASLO inalte nu permit susținerea etiologiei streptococice a unei pneumonii, deoarece acestea pot fi crescute datorită unei alte infecții streptococice extrapulmonare concomitente (de exemplu, un banal granulom dentar) sau pot indica o reacție anamnestică.

2.2.7. **Terapie etiotropă**

Penicilina G se administrează în aceleași doze și ritm ca și în pneumonia pneumococică. Durata antibioterapiei este însă de aproximativ 14 zile. Cînd la pneumonia streptococică se asociază un empiem, dozele de penicilină precum și durata tratamentului vor fi mai mari [5].

La alergici se vor administra Eritromicină, Cotrimoxazol sau lincosanide [5].

2.2.8. **Evoluție și prognostic**

În formele necomplicate antibioterapia determină o evoluție prompt favorabilă în majoritatea cazurilor.

Prognosticul rezervat se corelează în mare măsură cu prezența și gravitatea complicațiilor enumerate anterior.

2.2.9. **Profilaxie**

După vindecarea pneumoniilor streptococice este indicată aplicarea măsurilor cunoscute de prevenire a complicațiilor poststreptococice.

2.3. PNEUMONIA CU STAPHILOCOCCUS AUREUS

La adulți, pneumoniile stafilococice apar sub formă sporadică și epidemic în sezoanele cu epidemie de gripă [21].

2.3.1. **Etiologie**

Staphilococcus aureus este un coc Gram-pozitiv dispus în grămezi, în perechi sau tetrade. El nu poate fi deosebit de speciile nepatogene *(S. epidermidis* și *S. saprophyticus)* prin colorație Gram. Pe mediul geloză-sînge apare sub formă de colonii mari, pigmentate îndeosebi în galben-auriu și cu o zonă de hemoliză în jur. Din culturile de specii apatogene el se identifică mai ales prin testul catalazei, care este pozitiv. Actualmente stafilococii se împart din punct de vedere al patogenității în coagulazopozitivi (patogeni) și coagulazonegativi (nepatogeni). Germenele este aerob, dar citeodată și anaerob.

Multe tulpini de *S. aureus* au o capsulă polizaharidică constituită în principal din peptidoglicani și acid teichoic, astfel că în țesuturi sînt protejate de acțiunea complementului [22]. În infecțiile severe decelarea anticorpilor antiacid teichoic reprezintă în prezent o metodă rapidă de diagnostic etiologic [26]. Peretele celular conține frecvent și un antigen somatic — proteina A, substanță imunologic activă care leagă și agregă moleculele de IgG, fixînd totodată și complementul [22].

S. aureus produce o gamă variată de enzime și toxine solubile — toxina dermatonecrotică, leucocidina, hemolizina, fibrinolizina, hialuronidaza, penicilinaza, toxina eritrogenă, enterotoxinele — cu rol cert în patogenia bolilor stafilococice, îndeosebi a acelora care generează sindroame de severitate excepțională — șocul infecțios sau toxic, sindromul de coagulare intravasculară diseminată [21].

2.3.2. **Date epidemiologice**

Staphilococcus aureus este un germene frecvent întîlnit în flora nazoorofaringiană normală, purtătorii sănătoși fiind aproximativ 15%. Bacteriile pot coloniza și alte regiuni ale corpului uman, cum ar fi perineul, axilele, mîinile. Prin urmare în natură rezervorul major de ger-

meni este constituit de ființele umane. Procentul stării de purtător nazal de *S. aureus* este crescut la anumite grupe de risc (Tabelul nr. 13).

Tabelul nr. 13

GRUPELE DE ADULȚI LA CARE SE CONSTATĂ UN PROCENT CRESCUT AL STĂRII DE PORTAJ NAZAL DE *S. AUREUS* [23]

Grupa de subiecți	Starea de purtător nazal de *S aureus*
Diabetici tratați cu insulină	28,29
Subiecți care abuzează de medicație parenterală	23
Hemodializați cronici	30
Pacienți cu boli alergice care primesc injecții	31

2.3.3. Fiziopatologie

Modalitatea cea mai frecventă de constituire a pneumoniei stafilococice este cea hematogenă „secundară" apărută în stări septicemice diverse (endocardite ale valvelor tricuspide, septicemii *post-abortum*, infecții ale țesuturilor moi cu bacteriemie). Și în pneumonia stafilococică inhalarea de germeni proprii (mecanismul de autoinfecție) este o modalitate rară în apariția formelor primare de boală. În epidemiile de gripă este posibil ca, prin inhalare de aer contaminat, persoane indemne fie să devină purtători nazofaringieni de *S. aureus*, fie să dezvolte procesul pneumonic fără a mai fi obligatoriu portajul faringian de germeni.

La adulții decedați prin pneumonie stafilococică primară, aspectul histopatologic comun este cel de bronhopneumonie hemoragică, teritoriul distal bronșioloalveolar fiind invadat de hematii, polimorfonucleare neurofile, exudat și stafilococi. Arhitectura pulmonară este de obicei păstrată, totuși cîteodată se pot întîlni mici abcese. Acest aspect a fost constatat și într-un caz letal publicat de Dogaru și colab. (1984) [9].

O b s e r v a ț i e. Bolnavul H.S., în vîrstă de 20 de ani, s-a internat ca urgență în secția de boli infecțioase din Spitalul Militar Central București, cu diagnosticul de traheobronșită acută febrilă, pentru febră, cefalee, dureri toracice difuze, tuse seacă — simptome apărute cu o zi înainte. Starea clinică la internare era moderat alterată, cu herpes nazolabial, raluri sibilante și ronflante, bilateral și discrete semne meningeale. Puncția rahidiană a relevat : LCR clar, reacția Pandy ±, numărul de elemente nucleate 273/mm^3, cu polimorfonucleare 56%, mononucleare polimorfe 44%, proteinorahie 59 mg%, glicorahie 63 mg%, clorurorahie 720 mg%, cultură pentru piogeni din LCR sterilă. La radioscopia pulmonară se constată aspect de pneumonie mixtă bazală dreaptă, cu reacție pleurală secundară. S-a inițiat tratament cu Tetraciclină. În seara celei de a doua zile de internare, starea clinică s-a agravat brusc, dispneea s-a accentuat, tensiunea arterială a scăzut și bolnavul a decedat prin insuficiență cardiorespiratorie acută, după numai 36 de ore de spitalizare. Necropsia a precizat etiologia stafilococică a infecției mortale (același germene s-a izolat din hemocultură și din fragmentul de plămîn recoltat). Examenul anatomopatologic a indicat aspecte de bronhopneumonie și de miocardită interstițială.

Aspectul de bronhopneumonie purulentă cu necroze multilacunare (pneumatocele) frecvent complicate cu empiem pleural, fistulă bronhopleurală sau pneumotorax este în general întîlnit la copii și de aceea nu intrăm în detaliu.

Anatomopatologic pneumonia stafilococică „secundară" prezintă aspect de bronhopneumonie cu abcese mici situate în mantaua parenchimului pulmonar, mai intim legate de vasele sangvine decît de căile aerifere [11].

2.3.4. Manifestări clinice

De obicei, pneumonia stafilococică primară debutează și evoluează acut cu : febră, frisoane, dispnee progresivă, tuse cu expectorații în cantități variabile, putînd fi sero-

mucoasă, mucopurulentă sau piosangvinolentă, dureri pleurale. Frecvent apar semnele de insuficiență pulmonară. După cum s-a mai arătat, adulții dezvoltă pneumonii primare în sezoanele de gripă, fiind mai expuși cei cu boli pulmonare preexistente (bronhopneumopatie obstructivă cronică, mucoviscidoză etc.). Sînt de asemenea mai susceptibili subiecții imunodeprimați sau spitalizați în secțiile de terapie intensivă, chirurgie (cazuri nosocomiale).

Mai rar pneumonia stafilococică are evoluție subacută, în care simptomatologia generală și respiratorie se instalează progresiv producîndu-se adesea abcese (Kupermun și Fernandez, 1970), sugerate de sporirea cantității de expectorație purulentă eliminată. Mai ales în pneumoniile necrozante și abcesele pulmonare polimicrobiene, inclusiv cu stafilococ, vomicile și chiar hemoptiziile sînt manifestări clinice deseori prezente.

În timp ce simptomatologia acestor forme primare nu furnizează nici o indicație asupra etiologiei pneumoniei (decît că se derulează o pneumonie acută, adesea severă), în pneumonia stafilococică „secundară" focarul inițial stafilococic generator de septicemie este în multe cazuri cunoscut sau bănuit, astfel încît medicația antistafilococică este uneori ușor de instituit. În pneumoniile stafilococice hematogene apărute „secundar" endocarditei de tricuspidă sau la subiecți care abuzează de terapie injectabilă evoluția bolii pulmonare este în general torpidă.

Deși mai rare, Naraqi și Mc. Donnell (1981) au publicat 10 cazuri de pneumonii secundare unor infecții severe stafilococice ale țesuturilor moi. Aceste cazuri sînt de fapt septicemii care au un tablou clinic variat, condiționat de sediul și amploarea focarului septic generator al diseminării hematogene a microbilor, de multitudinea metastazelor septice, de terenul în general tarat al gazdei etc.

În funcție de sediul și extensia pneumoniei, examenul fizic al aparatului respirator poate decela unul sau mai multe focare de blocuri pneumonice ; alteori se aud doar raluri de tip bronșitic difuze sau localizate pe o anumită arie a unui hemotorace. Uneori examenul stetacustic pulmonar este cuprins în limite normale, mai ales în formele surprinse cît mai aproape de debut, îndeosebi la marii emfizematoși.

Cîteodată este posibil ca la internare să se constate complicații similare cu cele din pneumonia pneumococică. Trebuie însă menționat că, spre deosebire de aceasta, în pneumonia stafilococică pleurezia, empiemul pulmonar, piopneumotoraxul — toate avînd o rapidă tendință de poliînchistare, precum și uni și poliabcedare — sînt complicații de maximă gravitate, din nefericire nu prea rar întîlnite în clinică.

2.3.5. **Date paraclinice**

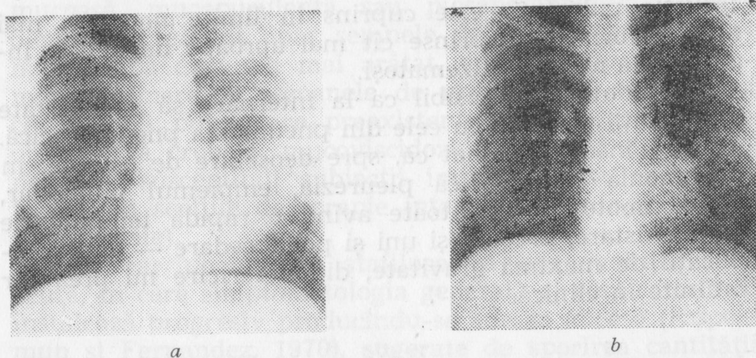
În pneumoniile stafilococice primare, aspectul radiologic poate fi de opacitate cu intensitate subcostală, sistematizată uni sau polisegmentară, uni sau multilobară, cîteodată prezentînd imagini microcavitare sau hidroaerice cu dinamică vie în zona opacă. Uneori imaginea este de abces pulmonar gigant. Cîteodată procesul pneumonic se însoțește de opacitate „lichidiană", ce exprimă prezența concomitentă a pleureziei sau a empiemului pleural.

În figurile 2 și 3 sînt prezentate aspectele radiografice — la internare și externare — a doi bolnavi cu pneumonie stafilococică primară (cazurile au fost comunicate de Ispas și colab. în 1985 [14]).

Trebuie reținut că la adult imaginile de pneumatocele, empiem pleural și hidropneumotorax, expresii a prezenței unei fistule bronhopleurale, sînt rareori întîlnite.

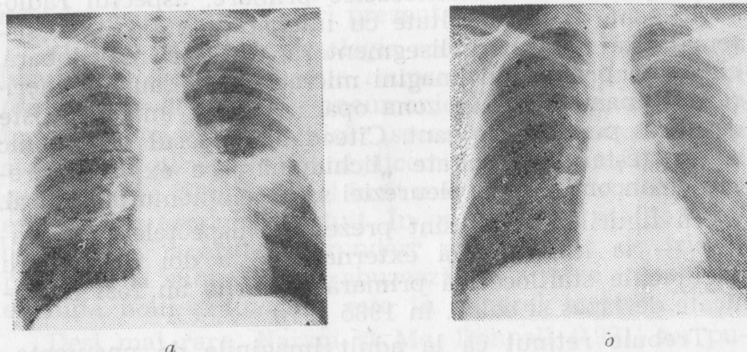
În formele secundare, emboliile septice produc inițial opacități mici, rotunde, cu aspect infiltrativ și contur flu, situate în mantaua pulmonară, care cresc în dimensiuni relativ rapid, au o dinamică vie (își schimbă aspectul de la o examinare la alta) și abcedează frecvent. Dacă abcedarea se produce în spațiul pleural apare empiemul pleural și uneori hidropneumotoraxul.

Ca și în alte pneumonii bacteriene numărul de leucocite este frecvent crescut, iar VSH accelerată.



a b

Fig. 2. Pneumonie stafilococică:
a — imaginea radiografică pulmonară la internare; b — la externare.



a b

Fig. 3. Alt caz de pneumonie stafilococică:
a — imaginea radiografică pulmonară la internare; b — la externare.

2.3.6. Diagnostic etiologic

Staphilococcus aureus poate fi relativ ușor evidențiat în produsele patologice prin colorație Gram și identificat în culturi de medii uzuale. În infecțiile severe se decelează cîteodată anticorpi antiacid teichoic [26], metodă de diagnostic rapidă, deosebit de utilă, mai ales dacă tehnicile microbiologice obișnuite au oferit rezultate neconcludente sau negative.

2.3.7. Terapie etiotropă

Datorită sensibilității extrem de variabilă a *S. aureus* la antibiotice, terapia stafilocociilor pleuropulmonare devine adeseori deosebit de dificilă.

Pneumoniile stafilococice beneficiază în primul rînd de tratament cu peniciline penicilinazorezistente (Oxacilină, Cloxacilin, Nafcillin, Meticilină).

Oxacilina este administrată în doze de cca 6 g/zi — doză divizată de 2 prize a 3 g, i.v., în bolus, la 12 ore interval — atunci cînd pneumonia stafilococică evoluează la un pacient imunocompetent. În cazul pacienților imunodeprimați dozele de Oxacilină vor fi mai mari și se vor administra la un interval mai mic, de 8, 6 sau chiar 4 ore. În formele primare durata medie a terapiei antibiotice este de 2 săptămîni, iar în formele cu bacteriemie, de 4—6 săptămîni. În pneumoniile cu bacteriemie este prudent să se afirme și o eventuală endocardită care evoluează concomitent și prin urmare prelungirea antibioterapiei devine o necesitate [25].

La subiecții alergici pneumoniile stafilococice vor fi tratate cu Eritromicină, Cotrimoxazol, lincosanide, cefalosporine sau Vancomycin. Extrem de rar alergicul la peniciline este sau devine alergic și la cefalosporine.

În pneumoniile stafilococice severe sau suspecte de a avea această etiologie este prudent să se asocieze o penicilină penicilinazorezistentă cu Gentamicin (Rifampicină). După precizarea etiologiei și ameliorarea clinică considerabilă a bolnavului se poate renunța la Gentamicin (Rifampicină). În situațiile de rezistență la penicilinele penicilinazorezistente a *S. aureus*, în cazul că se optează pentru terapie cu Rifampicină este obligatoriu ca acesteia să i se asocieze un alt drog antistafilococic (Cotrimoxazol, lincosanide etc.), deoarece rezistența in vivo la Rifampicină se instalează relativ rapid. Vancomycin este antibioticul de elecție indicat în cazurile in care tulpinele de *S. aureus* sînt meticilinrezistente. În cazurile disperate o schemă care include Oxacilină + Gentamicin + Rifampicină (antibiotic ce acționează și pe germenii incluși în fagocite) sau, în locul acesteia, Co-

trimoxazolul pot salva cîteodată viața bolnavului. Această schemă complexă, intens bactericidă (nu lipsită însă și de reacții adverse redutabile), rezolvă uneori procesele pneumonice abcedate, generate frecvent de o floră microbiană mixtă. Tot în asemenea situații clinice grave o altă schemă antibiotică include o lincosanidă (Lincomycin, Clindamycin) ± aminoglicozid (Gentamicin, Sisomicin). Superioritatea acestei asocieri rezultă din faptul că lincosanidele acționează și pe bacilii Gram-negativi anaerobi, deseori prezenți în abcedările pulmonare.

În rarele situații în care antibiograma indică sensibilitatea *S. aureus* la penicilină, acest antibiotic poate fi utilizat cu succes.

După defervescența bolii, mai ales în situațiile în care se optează pentru tratamente de lungă durată (pneumonii cu bacteriemie) administrarea penicilinelor penicilinazo-rezistente se poate face pe cale orală. Se preferă îndeosebi Dicloxacillin care după administrarea orală realizează niveluri serice comparabile cu cele obținute de aceeași doză dată parenteral [23].

2.3.8. Evoluție și prognostic

Evoluția și prognosticul în aceste boli sînt condiționate, în principal, de forma clinică a afecțiunii, precocitatea instituirii medicației etiotrope, profilul imun indemn sau deprimat al gazdei, precum și de prezența sau absența complicațiilor menționate.

În cazurile recuperate în parenchimul pulmonar pot rămîne uneori fibroze parcelare sau, după vindecarea unor abcese mai mari, imagini buloase. Întinderea sechelelor de pahipleurită, aproape întotdeauna prezente după empiemele stafilococice, depinde în special de calitatea manoperelor de drenaj pleural efectuate în secțiile de chirurgie toracică.

Întrucît bacteriemia apare în mai puțin de 20% din cazurile de pneumonie primară cu *S. aureus*, prezența acestuia ar putea sugera mai degrabă că infecția respiratorie se datorește însămînțării metastatice.

Mortalitatea prin pneumonia stafilococică este cuprinsă între 9 și 67% (Sanford, 1982).

2.3.9. Profilaxie

În epidemiile de gripă, aplicarea măsurilor de profilaxie și combatere a acestei severe boli virale va reduce incidența cazurilor de pneumonii stafilococice primare.

Profilaxia propriu-zisă a pneumoniilor stafilococice se identifică în general cu totalitatea măsurilor antiepidemice de luptă împotriva apariției de pneumonii nosocomiale. O atenție specială va fi acordată grupelor de risc menționate în Tabelul nr. 13, care după cum s-a văzut au cel mai mare procent în portajul nazal de *S. aureus*.

2.4. PNEUMONIA CU BACILLUS ANTHRACIS

Antraxul este o boală ce se declară obligatoriu (grupa A) ; clinic, ea se manifestă mai frecvent sub formă de pustulă sau edem cu evoluție malignă în țesuturile moi și mult mai rar ca pneumonie severă.

2.4.1. Etiologie

Bacillus anthracis, inclus în familia *Bacillaceae*, este Gram-pozitiv, imobil, aerob sporulat. Sporii sînt deosebit de rezistenți în natură.

2.4.2. Date epidemiologice

În prezent antraxul uman este foarte rar întîlnit ; cel animal este ceva mai frecvent. Pneumoniile apar rar (chiar foarte rar) la persoane din industrie care prelucrează produse animaliere contaminate (lînă, păr de porc,

oase etc.) sau din agricultură unde vin în contact cu animale bolnave, cadavre sau produse contaminate. Vaccinarea animalelor se practică cu succes.

2.4.3. **Fiziopatologie**

După inhalare, sporii ajung în teritoriul alveolar, de unde, pe cale limfatică, pătrund în ganglionii mediastinali; aici ei se multiplică și apoi, prin vasele de sînge, reajung în parenchimul pulmonar provocînd pneumonii hemoragice grave. Leziunile locale tisulare sînt exacerbate de efectele nocive ale toxinei eliberate din bacili. Uneori pneumonia evoluează concomitent cu alte localizări de antrax (meninge, intestin etc.) [25].

2.4.4. **Manifestări clinice**

Incubația este de 1-5 zile, după care, pe fondul unei subfebrilități, apare insiduos o simptomatologie respiratorie polimorfă frustă, concordantă cu penuria de semne fizice. Peste cîteva zile însă starea clinică se agravează brusc; apar semne de pneumonie severă toxică, cu expectorație sangvinolentă, insuficiență pulmonară și evoluție rapidă, deseori letală.

2.4.5. **Date paraclinice**

Radiografiile pulmonare relevă uneori lărgirea opacității mediastinale (datorită adenopatiilor), iar în cîmpurile pulmonare multiple opacități ce nu respectă segmentația pulmonară. Hemograma este cuprinsă în limite normale [25].

2.4.6. **Diagnostic etiologic**

Datele epidemiologice reprezintă elementul major în suspectarea bolii, iar certitudinea este dată de decelarea în spută, sînge, LCR etc. a agentului cauzal.

2.4.7. **Terapie etiotropă**

Antibioticul folosit este Penicilina G în doze foarte mari. În mod constant se asociază Streptomicina. În cazurile recuperate durata terapiei este de minimum 7 zile. Subiecții alergici vor fi tratați cu Eritromicină, Cloramfenicol sau Tetraciclină [25].

2.4.8. **Evoluție și prognostic**

Evoluția majorității cazurilor de antrax pulmonar este deosebit de severă chiar în cazurile precoce diagnosticate și corect tratate. Prognosticul este întotdeauna extrem de rezervat.

2.4.9. **Profilaxie**

Reducerea antraxului la animale prin măsuri ce țin de resortul medicinei veterinare contribuie hotărît la diminuarea incidenței bolii la om.

2.5. ALTE PNEUMONII (RARE) CU BACTERII GRAM-POZITIVE AEROBE

În literatura de specialitate sînt publicate cazuri izolate de pneumonii generate de alte bacterii Gram-pozitive, aerobe, ca de exemplu *Streptococcus viridans* [20], *Bacillus cereus* [7].

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. APPELBAUM, P. C.; BHAMJEE, A.; SCRAGG, J. H.; BOWEN, A. J.; HALLET, A. F.; COOPER, R. C., *Streptococcus pneumoniae rezistent to penicillin and chloramphenicol*, Lancet, 1977, *2*, 995.

2. BALȘ, M., *Laboratorul clinic în infecții*, Editura Medicală, București, 1982, 206.
3. BANKS, R. A.; GEORGE, R. C.; Mc. NICOL, M. W.; *Pneumococcal pneumonia with bacteriemia*, Brit. J. Dis. Chest, 1984, *78*, 325.
4. CĂRUNTU, F.; ANGELESCU, C.; PREDOVICIU, M. F., *Antibioticoterapia discontinuă la 12 ore interval în pneumoniile bacteriene acute primare ale adultului. Studiu comparativ de 143 de cazuri*, Med. Internă, 1977, *29*, 327.
5. CĂRUNTU, F.; CĂRUNTU, VERONICA, *Vademecum de boli infecțioase*, Editura Medicală, București, 1979.
6. CIOCHINARU, M.; ISPAS, L. T.; CIPRUT, T.; STREINU-CERCEL, A.; VASILIU, V., *Pleurezie serofibrinoasă și angină cu streptococ β-hemolitic; glomerulonefrită intrainfecțioasă (prezentare de caz)*, Pneumoftiziologia, 1987, *36*, *2*, 185.
7. COONROD, J. D.; LEADLEY, P. Y.; EIKHOFF, T. C., *Bacillus cereus pneumonia and bacteriemia*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1971, *103*, 711.
8. DABERNAT, H.; CARLES, P., *Bases bactériologiques*, Rev. Fr. Mal. Resp., 1981, *9*, 464.
9. DOGARU, D.; ISPAS L. T.; CERNICA, L.; NICOLAU, G.; ȘTEFAN, D., *Pneumonia bacteriană gravă la adulți. Aspecte clinice și terapeutice privind 61 de cazuri*, Pneumoftiziologia, 1984, *33*, *2*, 163.
10. DIXON, J. M. S., *Pneumococcus rezistent to erythromycin and lincomycin*, Lancet, 1967, 1, 573.
11. DUNNILL, M. S., *Pulmonary Pathology*, Churchill, Livingstone, 1982.
12. FELDMAN, C.; KALLENBACH, J. M.; MILLER, S. D.; THORBURN, J. R., KOORNHOF, H. J., *Community-aquired pneumonia due to penicillin-rezistant pneumococci*, New Engl. J. Med., 1985, *313*, *10*, 615.
13. HANSMAN, D.; BULLEN, M. M. *A rezistant pneumococcus*, Lancet, 1967, *2*, 264.
14. ISPAS, L. T.; ȘTEFAN, D.; VAINER, E., DOGARU, D., *Pneumonia stafilococică primară la adult (prezentări de cazuri)*, Comunicare U.S.S.M., Filiala București, Secția de pneumoftiziologie și fiziopatologie respiratorie, 15 februarie 1985.
15. KUPERMUN, A. S.; FERNANDEZ, R. B., *Subacute staphylococcal pneumonia*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1970, *101*, 95.
16. MIHALCU FLORICA, *Streptococcus pneumoniae*, în *Bacteriologie medicală*, sub redacția BÎLBÎIE, V., POZSGI. N., Editura Medicală, București, 1985, 87—98.
17. MYLOTTE, J. M.; BEAM, T. R. Jr., *Comparison of community — acquired and nosocomial pneumococcal bacteriemia*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1981, *123*, 265.
18. NARAQI, S.; Mc. DONNELL, G., *Hematogenous staphylococcal pneumonia secondary to soft tissue infection*, Chest, 1981, *79*, *2*, 173.
19. POIRIER, R.; CHARDON, H., *Quelques données actuelles sur les pneumococcies*, Méd. et Hyg., 1983, 41, 3256.
20. PRATTER, M. R.; IRWIN, R. S., *Viridans streptococcal pulmonary parenchymal infection*, JAMA, 1980, *243*, *24*, 2515.
21. SANFORD, J. P., *Pneumonias caused by Gram-positive bacteria*, în *Pulmonary diseases and disorders*, ed. A. P. FISHMAN, Mc. Graw-Hill Book Company, New York, 1980, 1130.
22. SHEAGREN, J. N., *Staphylococcus aureus. The persistent pathogen (first of two parts)*, New Engl. J. Med., 1985, *310*, *21*, 1368.
23. SHEAGREN, J. N., *Staphylococcus aureus. The persistent pathogen (second of two parts)*, New Engl. J. Med., 1985, *310*, *22*, 1437.
24. SULLIVAN, R. J.; DOWDLE, W. R., MARINE, W. M., HIERHOLZER, J. C., *Adult pneumonia in a general hospital*, Arch. Intern. Med., 1972, *129*, 935.
25. TUAZON, CARMELITA, *Gram-pozitive pneumonias*, Med. Clin. N. Amer. 1980, *64*, *3*, 343.
26. TUAZON, CARMELITA; SHEAGREN, J. N., *Teichoic acid antibodies in the diagnostic of serious staphylococcal infections*, Ann. Intern. Med., 1976, *84*, 543.

CAPITOLUL 3

PNEUMONIILE CU BACTERII GRAM-NEGATIVE AEROBE

În prezent se apreciază că bacteriile Gram-negative aerobe determină aproximativ 20% din numărul de pneumonii bacteriene dobîndite în colectivitățile extraspitalicești și respectiv aproximativ 40-60% din cele intraspitalicești, avînd o mortalitate în jur de 50%, în pofida aplicării antibioterapiei (Reyes, 1980).

În etiologia acestor pneumonii cel mai adesea sînt implicate genurile aparținînd următoarelor familii de bacili Gram-negativi aerobi [29]:

— *Enterobacteriaceae* — *Klebsiella, Escherichia, Enterobacter, Serratia, Proteus, Providencia, Salmonella, Shigella, Arizona, Citrobacter, Edwardsiella, Hafnia.*

— *Pseudomonaceae* — *Pseudomonas aeruginosa, P. maltophilia, P. cepacia, P. stutzeri ;*

— *Achromobacteraceae* — *Acinetobacter calcoaceticus* (fost *Mima polymorpha), A. anitratum, Moraxella, Alcaligenes, Flavobacterium, Aeromonas hydrophilia.*

Majoritatea sînt germeni comensuali ai tractului intestinal la om și animale, fiind izolați frecvent din fecale.

În acest capitol se vor prezenta și pneumoniile determinate de alte bacterii Gram-pozitive aerobe și anume *Haemophilus influenzae, Francisella tularensis, Yersinia pestis, Pseudomonas mallei, Pseudomonas pseudomallei* etc.

Mecanismele patogenice prin care apar pneumoniile cu germeni din familiile *Enterobacteriaceae, Pseudomonaceae* și *Achromobacteriaceae*, similare cu cele descrise în capitolul precedent, sînt :

- *Inhalarea florei Gram-negative aerobe orofaringiene* reprezintă o modalitate frecventă de producere a pneumoniilor cu *Klebsiella, Enterobacter, Escherichia,* piocianic, *Proteus, Haemophilus.*

Colonizarea faringelui cu aceste bacterii Gram-negative aerobe se întîlnește la subiecții normali (purtători sănătoși), într-un procent de 2-11[5], la cei suferinzi de boli pulmonare cronice sau acute severe de 60-75, la alcoolici de 35, la diabetici de 36[32]. Antibioterapia prelungită este un alt factor favorizant. Înhalarea din faringele colonizat a unui inocul bacterian infectant al parenchimului pulmonar este crescută în stările de alterare a conștienței (come diverse, anestezie generală etc.), la bolnavii supuși unor manopere invazive aplicate în scop diagnostic (endoscopia traheobronșică) sau terapeutic de urgență în insuficiența respiratorie acută (asistarea mecanică a respirației), la subiecții al căror clearence mucociliar este alterat, bronhopneumopatia obstructivă cronică incluzînd în această entitate și sindromul de imotilitate ciliară, întîlnit îndeosebi în sindromul Kartagener [13], mucoviscidoză, infecții virale acute ale arborelui traheobronșic (gripă etc.), precum și la imunodeprimați. În unele cazuri de detresă respiratorie acută a adultului (sindromul Mendelson etc.) pot apare de asemenea pneumonii cu astfel de germeni.

- *Aspirarea exogenă de bacterii ce contaminează uneori masiv aerosolii folosiți în terapia inhilatorie sau din aerul înconjurător.* În cazul utilizării respiratoarelor, germenii pătrund direct în segmentele distale ale arborelui traheobronșic. În aceste situații ca și în altele (traheostomie, intubație traheală etc.) sistemul de transport mucociliar este șuntat, facilitîndu-se astfel infectarea parenchimului pulmonar. Pneumoniile apar sporadic sau sub formă de focare și mici epidemii, mai ales cu unele bacterii din familia *Enterobacteriaceae*, respectiv *Pseudomonaceae.*

• *Septicemii sau bacteriemii.* Din focarele infecţioase primare extrapulmonare — gastrointestinale, urogenitale, plăgi cutanate sau arsuri suprainfectate etc. — germenii ajung în sînge (bacteriemie), producînd „în mod secundar" metastaze septice pulmonare sau pleuropulmonare.

3.1. PNEUMONIA CU HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Pneumoniile cu *Haemophilus influenzae* apar mai frecvent în epidemiile de gripă. În prezent se pare totuşi că la adulţi se înregistrează o creştere reală a incidenţei pneumoniilor determinate de această bacterie, explicate, pe de o parte, de imunodepresia pacienţilor cu vîrste înaintate (îndeosebi cei cu bronhopneumopatie obstructivă cronică), iar pe de altă parte prin îmbunătăţirea tehnicilor de diagnostic etiologic.

3.1.1. Etiologie

Pe frotiul colorat Gram din produsele patologice *Haemophilus influenzae* apare sub formă de cocobacili Gram-negativi pleomorfi, coloraţi bipolar de 0,5-2/0,3-0,4μ, imobili, nesporulaţi, dispuşi în perechi, lanţuri scurte sau grămezi paralele, frecvent capsulaţi. Hemofilii se dezvoltă în aerobioză, dar cîteodată şi în anaerobioză, pe medii cu sînge sau hemoglobină care conţin factorii de creştere X şi V. Mediile de cultură mai des utilizate sînt Fildes (sînge digerat cu pepsină), agar Levinthal şi agar-chocolat (eritrocite hemolizate prin căldură). Aceste medii se incubează la o temperatură de 37°C, la *p*H 7,5, în atmosferă cu CO_2 10%. Virulenţa hemofililor este conferită de prezenţa capsulei. S-au descris 6 serotipuri notate de la *a* la *j* şi 6 biotipuri numerotate de la *I* la *VI*. Cel mai virulent este serotipul *b*, care determină uneori pneumonii la adulţi. Cîteodată se constată reacţii încrucişate cu unele serotipuri de pneumococi [9, 16]. Formele fără capsulă sînt netipabile serologic. Decelarea prin contraimunoelectroforeză a antigenului capsular *b* din sînge, lichid pleural, LCR etc. este o metodă preţioasă în meningite, epiglotite acute cu bacteriemie la copii ; această metodă capătă semnificaţie diagnostică şi în pneumoniile cu hemofili la adulţi.

3.1.2. Date epidemiologice

Haemophilus influenzae este un germene ce se găseşte numai în căile aerifere ale omului.

3.1.3. Fiziopatologie

Hemofilii necapsulaţi sînt izolaţi adesea din căile aerifere superioare la subiecţi sănătoşi şi într-un procent de aproximativ 50-60% din sputa mucoidă a pacienţilor suferind de bronşită cronică [32], la care frecvent puseele de exacerbare acută a bolii sînt datorate acestora. Hemofilii necapsulaţi determină în general pneumonii fără bacteriemie, iar cei cu capsulă produc pneumonii severe bacteriemice. La persoanele indemne portajul orofaringian de hemofili încapsulaţi este de cca 0,4-6% [32]. Rolul patogen sau saprofitismul acestora poate fi precizat prin serotipare sau/şi biotipare. De exemplu, hemofilii cu biotip III indică de obicei saprofitism în căile superioare aerifere.

Majoritatea pneumoniilor cu hemofili apar prin autoinfecţie. În epidemiile de gripă transmiterea bolii este posibilă şi prin aspirarea de aer contaminat exhalat de o persoană bolnavă. Kilian şi colab. (1979) şi Male (1979) au evidenţiat capacitatea *H. influenzae* de a produce o protează capabilă de a degrada IgA_1 serică şi într-o oarecare măsură şi IgA secretorie [9, 16]. Probabil că aşa se explică unul din mecanismele colonizării căilor aerifere cu hemofili, precum şi posibilitatea germenilor de a genera bacteriemie. După pătrunderea intraalveolară a ger-

menilor, extensia procesului pneumonic este identică cu cea din pneumonia pneumococică. În cazurile cu evoluție letală s-au descris două forme anatomopatologice : pneumonică și bronhopneumonică.

3.1.4. **Manifestări clinice**

Obișnuit, tabloul clinic este cel al unei pneumonii bacteriene. Cîteodată însă bolnavul prezintă chiar la internare complicații locale (abcedare sau poliabcedare), de vecinătate (empiem pleural parapneumonic) și la distanță prin bacteriemie (meningită etc.). S-au citat și cazuri de infarct miocardic acut [42].

3.1.5. **Date paraclinice**

Examinarea radiologică indică numai aspectul de pneumonie sau bronhopneumonie, cu sau fără pleurezie, iar hemograma și VSH-ul prezintă modificări variabile fără semnificație în sugerarea diagnosticului etiologic al procesului pneumonic.

3.1.6. **Diagnostic etiologic**

Pe frotiurile din produsele patologice (spută, secreții bronhoalveolare recoltate prin puncție transtraheală sau endoscopie, lichid pleural etc.) colorate Gram prezența hemofililor poate fi bănuită ; certitudinea este conferită doar prin cultivarea bacteriei din sînge, lichid sau din aspirat bronșic pe mediile speciale menționate anterior. Hemofilii izolați cu capsulă pot fi tipizați cu antiserurile specifice *a*÷*f*.

3.1.7. **Terapie etiotropă**

Ampicilina este antibioticul de elecție în pneumonia cu hemofili. Doza uzuală este de 2-4g/zi, administrată parenteral, în prize bicotidiene sau la 6-8 ore [2].

Asocierea de Probenecid ori Penicilină V crește și prelungește concentrațiile serice de Ampicilină [2]. În formele severe doza de antibiotic poate fi mai mare și intervalele dintre prize mai mici. Astfel Reyes (1980) recomandă folosirea a 1-2 g la 4 ore i.v., timp de 2-3 săptămîni [32]. Durata antibioterapiei în 18 cazuri de pneumonii cu hemofili publicate de Everett și colab. (1977) a fost cuprinsă între 8 și 30 de zile [6].

Ampicilina devine ineficientă dacă hemofilii sînt producători de β-lactamază mediată plasmidic. În această situație se administrează Cloramfenicol (3-4 g/zi, la intervale de 6 ore, i.v.). Intervalele dintre prize pot fi și de 8 sau 12 ore, iar dacă toleranța digestivă este bună, Cloramfenicolul se poate administra *per os* [2]. Stratton și colab. (1980) au raportat 5 adulți suferind de pneumonie cu hemofili ampicilinorezistenți la care terapia cu Cloramfenicol a permis vindecarea în 4 cazuri, iar un bolnav a decedat prin boli extrarespiratorii [39]. Tetraciclina, Cefamandole sau Cotrimoxazolul pot fi de asemenea folosite în caz de rezistență sau alergie la Ampicilină. În prezent 5-10% din tulpinile de *H. influenzae* sînt rezistente la Tetraciclină și 3-5% prezintă ampicilinorezistență [3]. Trebuie știut că s-au descris și tulpini rezistente la Cloramfenicol și Cotrimoxazol. În caz de ampicilinorezistență sau dacă hemofilii sînt rezistenți și la Cloramfenicol se va administra Cefamandole, i.v., 0,5-1 g, din 6 în 6 ore [20].

3.1.8. **Evoluție și prognostic**

Dacă hemofilii sînt sensibili la antibioticul ales defervescența bolii apare după primele zile de tratament. De aceea decelarea promptă a ampicilnorezistenței și prescrierea unui antibiotic adecvat devine necesară pentru obținerea succesului terapeutic și prevenirea complicațiilor.

În unele cazuri recuperate s-au descris ca sechele fibroza sau emfizemul pulmonar [42]. Mortalitatea variază între 3 și 33% [32]. Prognosticul nefavorabil se corelează

cu vîrsta înaintată, bolile pulmonare (bronhopneumopatia obstructivă cronică) sau cardiace asociate, etilismul cronic, bacteriemia (îndeosebi cu hemofili serotip *b*).

3.1.9. Profilaxie

Combaterea eficientă a gripei determină o reducere a incidenței pneumoniilor cu hemofili. Vaccinul față de *H. influenzae* tip *b* — care este constituit din polizaharid-ribitol-fosfat (PRF) capsular purificat — a dat rezultate la copii peste 18 luni, putîndu-se folosi și la tineri care vin în contact strîns cu bolnavii ce au infecții invazive cu *H. influenzae* tip *b*.

3.2. PNEUMONIA CU KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Dintre germenii din familia *Enterobacteriaceae* care pot determina pneumonii la adulți, *Klebsiella pneumoniae* este cel mai frecvent implicat.

3.2.1. Etiologie

În produsele patologice și culturile în fază apoasă *Klebsiella* apare sub formă de bastonașe Gram-negative, frecvent colorate bipolar scurte, de 3-5/0,5-1μ nesporulate, imobile *(Enterobacter, Serratia* și *Hafnia* sînt mobile), de obicei capsulate, dispuse în perechi și lanțuri scurte. În alte faze ale culturilor polimorfismul acestora sporește — forme scurte, lungi și chiar filamentoase. *Klebsiella* crește în aerobioză, iar cîteodată și în anaerobioză, pe medii uzuale (bulion, geloză) sau selective (cu eozină și albastru de metilen), incubate la 37°C și la un *p*H de 7,3. Tulpinile de *Klebsiella* din culturi se clasifică pe baza antigenelor capsulare K în 80 de serotipuri, respectiv antigenelor somatice 0 în 11 serotipuri. Aceste bacterii au o endotoxină termostabilă, dar nu secretă toxine solubile.

Genul *Klebsiella* include 3 specii patogene pentru om: *K. pneumoniae* (bacilul Friedländer), *K. ozaenae*, *K. rhinoscleromatis*. Reacția Voges-Proskauer este pozitivă numai pentru *Klebsiella pneumoniae*. Dintre acestea doar prima specie determină procese pneumonice.

3.2.2. Date epidemiologice

Klebsiella se izolează din fecale la om și animale. Adesea colonizează orofaringele subiecților alcoolici, diabetici, imunodeprimați.

3.2.3. Fiziopatologie

Dintre mecanismele de producere a pneumoniei — atît în declanșarea pneumoniilor extraspitalicești, cît și la pacienții internați — cel mai important este autoinfecția. Astfel se explică de ce pneumonia evoluează cu precădere în lobul superior drept și segmentul apical al lobului inferior drept. După pătrunderea intraalveolară a germenilor, extensia pneumoniei se face prin contiguitate, de la o alveolă la alta, și pe cale endobronșiolară. Abcedările și empiemul pleural apar frecvent. Uneori prin bacteriemie se produc metastazări septice extrarespiratorii.

Lobul afectat al celor decedați are consistență crescută și este acoperit de exudat fibrinos. Suprafața de secțiune este gri-roșiatică, cu exudat vîscos fetid. Examenul histopatologic relevă alveole cu exudat ce conține leucocite, fibrină și germeni. Adesea pereții alveolari sînt distruși, apărînd abcese multiple de mărimi diferite și cu pereții subțiri sau groși, în funcție de durata evoluției *intravitam* a bolii. Spre deosebire de tuberculoza pulmonară, în pneumonia necrozantă produsă de *Klebsiella* cavernele sînt mai mici, nu conțin material cazeos, nu se constată reacții granulomatoase, ci doar reacții fibrotice nespecifice în formele cronice și o membrană piogenă subțire în cele acute [4]. Examenul bacteriologic va pre-

ciza agentul cauzal, deoarece supurația cu *Klebsiella* poate evolua și în caverne tuberculoase reziduale (sindrom cavitar negativ posttuberculos).

În literatura de specialitate au fost publicate cazuri sporadice sau mici epidemii de pneumonii cu *Klebsiella*, prin inhalare de aer sau aerosoli contaminați [19], precum și cazuri izolate de pneumonii secundare unui focar infecțios extrarespirator.

3.2.4. Manifestări clinice

Boala debutează deseori brutal, cu precădere la bărbați de peste 50 ani, la cei cu bronhopneumopatie obstructivă cronică sau la alcoolici. Manifestările clinice constau în: hipertermie, frisoane, dureri toracice, dispnee progresivă, expectorație piosangvinolentă vîscoasă sau chiar hemoptizie, obnubilare. Rar se însoțesc de tulburări digestive. Examenul general indică o stare generală profund alterată (datorită toxemiei) cu cianoză, dispnee, tahicardie. Herpesul nazolabial este absent. Examinarea toracelui relevă sindromul de condensare pulmonară, cu sau fără sindrom lichidian homolateral. În formele cronice de pneumonii cu *Klebsiella* care evoluează torpid (abces pulmonar unic, pneumonie necrozată cronică) semiologia este atenuată.

3.2.5. Date paraclinice

Radiografiile pulmonare relevă o opacitate omogenă ce cuprinde unul sau mai multe segmente sau lobi pulmonari, imagine cunoscută și sub denumirea de bloc negru pneumonic. Lobul superior drept și segmentul Fowler drept sînt cel mai ades afectați. Procesul pneumonic depășește adesea scizurile. Uneori în mijlocul ariilor afectate se vizualizează imagini hidroaerice sau cavitare multiple. Cîteodată se relevă imagini noduloinfiltrative cu sau fără abcedare perihilar bilateral (aspect bronhopneumonic). În 25% din cazuri se întîlnește și em-

piem pleural [32]. În formele acute dinamica radiologică a leziunilor este extrem de vie ; în formele cronice imaginea hidroaerică sau cavitară permite susținerea diagnosticului de abces pulmonar.

Numărul de leucocite variază de la leucopenie severă pînă la leucocitoză înaltă.

3.2.6. Diagnostic etiologic

Apariția unei simptomatologii respiratorii acute la un subiect etilic ori cu vîrstă înaintată sau suferind de bronhopneumopatie obstructivă cronică sau diabet zaharat îndreaptă clinicianul spre suspectarea Klebsiellei ca agent cauzal al procesului pneumonic. Decelarea bacteriei din sînge, lichid pleural, secreții bronhoalveolare obținute endoscopic sau prin puncție transtraheală și testarea sensibilității la antibiotice a tulpinii izolate sînt factorii de care depinde acuratețea diagnosticului și succesul terapeutic.

Frotiurile și culturile din spută au o valoare diagnostică orientativă.

3.2.7. Terapie etiotropă

Cazurile mai puțin severe de pneumonie cu *Klebsiella* se tratează cu Cephalothin sau Gentamicin, iar cele grave cu Cephalothin sau Cefazolin asociate cu Kanamicină, Gentamicin sau Tobramicyn [29]. Uneori sînt active Ampicilina [2]. Cotrimoxazolul [2] sau Cloramfenicolul [20]. Amikacin (15 mg/kilocorp/zi, parenteral, în prize bicotidiene) se va rezerva cazurilor cu tulpini rezistente la Gentamicin sau Tobramycin [32]. Neu apreciază că în prezent noile cefalosporine (Cefotaxime, Cefoperazone, Latamoxef) sînt antibiotice de primă alegere în pneumonia cu *Klebsiella* [25]. În timpul aminoglicozidoterapiei, cu sau fără cefalosporine, se va monitoriza funcția renală. Gentamicin sau Tobramicyn se administrează

parenteral, în doze zilnice de 4-5 mg/kilocorp repartizate în 2 prize egale la 12 ore sau la 8 ore [32] ; în lipsa acestora se poate administra Kanamicină intramuscular, în doză de 15 mg/kilocorp/zi în 2 prize egale la 12 ore [2]. Cefalosporinele (Cephalothin, Cefazolin sau Cefamandole) se administrează parenteral, în doze de 6-12 g/zi, împărțită în prize egale la 6(12) ore. Cloramfenicolul se dă de obicei parenteral, în doze cotidiene de 3-4 g, Cotrimoxazolul de 2 g, Ampicilina (la tulpinile sensibile), de 2-4 g, în prize egale la 12 sau 6 ore [2, 32].

Severitatea procesului pneumonic, terenul de obicei tarat al gazdei, toxicitatea unor antibiotice, sensibilitatea variabilă a tulpinilor de *Klebsiella* la antibiotice, asocierea unei flore mixte (aerobe și/sau anaerobe) în generarea pneumoniilor necrozante și abceselor pulmonare, prezența complicațiilor sînt factori ce creează dificultăți importante în alegerea schemei și supravegherea antibioterapiei.

Durata administrării antibioticelor este în medie de 3-4 săptămîni ; în formele uni sau poliabcedate ea este mai îndelungată.

3.2.8. Evoluție și prognostic

În perioada preantibiotică evoluția pneumoniei cu *Klebsiella* era de regulă nefavorabilă. În prezent un tratament rațional cu antibiotice determină vindecarea multor cazuri. La bolnavii recuperați se constată frecvent sechele vizibile radiologic — fibroză pulmonară parcelară cu sau fără imagini cavitare cu pereți subțiri. Se subînțelege că aceste sechele modifică în sens patologic unii parametri de investigație ai funcției respiratorii.

În ciuda aplicării terapiei cu antibiotice, mortalitatea prin pneumonie cu *Klebsiella* este cuprinsă între 20-50% [28]. Ca indicatori de prognostic infaust amintim vîrstă înaintată, boli cronice cardiorespiratorii asociate, afectare multilobară, prezența complicațiilor, leucopenie cu neutropenie.

3.3. PNEUMONIA CU ENTEROBACTER

Speciile din genul *Enterobacter* sînt cauză foarte rară de pneumonie la om.

3.3.1. Etiologie

Enterobacter apare sub formă de cocobacili Gram-negativi cu diametrul de 0,6-0,8μ, nesporulați, mobili, cu sau fără capsulă. Se cultivă pe medii uzuale și selective la temperatura de 37° C. Prin teste biochimice pot fi deosebite de alte genuri ale familiei *Enterobacteriaceae*. Genul *Enterobacter* are 6 specii : *E. cloacae, E. aerogenes, E. agglomerans, E. sakazaki, E. gergoniae* și *E. vulneris*. La *E. cloacae* cercetătorii japonezi au descris 53 de antigene O și 56 de antigene H.

3.3.2. Date epidemiologice

Tulpinile de *Enterobacter* sînt foarte rezistente, fiind găsite în mod obișnuit în intestinul gros al omului și animalelor, precum și în mediul exterior (sol, apă). Uneori pot coloniza orofaringele.

3.3.3. Fiziopatologie

Pneumoniile cu *Enterobacter* apar îndeosebi prin autoinfecție în cazul colonizării orofaringelui cu această bacterie. Mai rar însămînțarea pulmonară se face pe cale sangvină cu bacterii dintr-un focar extrarespirator.

3.3.4. Manifestări clinice

Tabloul clinic este cel întîlnit într-o pneumonie bacteriană oarecare, care evoluează însă mai puțin sever decît cel întîlnit în pneumonia cu *Klebsiella*.

3.3.5. Date paraclinice

Atît explorările radiologice, cît și hemograma sau VSH-ul nu ajută în suspectarea etiologiei procesului pneumonic.

3.3.6. Diagnostic etiologic

Izolarea germenului din produsele patologice este singura metodă de precizare a pneumoniei cu *Enterobacter*. Și în cazul acestei bacterii i se va studia sensibilitatea la antibiotice.

În secția de pneumoftiziologie din Spitalul Militar Central a fost tratat recent cu succes un pacient în vîrstă de 46 de ani care prezenta pneumonie necrozantă la care s-a decelat bacteriemie cu *Enterobacter* [45]. În fig. 4*a* se arată aspectul radiografic inițial, iar în fig. 4*b* imaginea radiografică după vindecarea pacientului.

3.3.7. Terapie etiotropă

Schema de terapie etiotropă în pneumonia cu *Enterobacter* include un aminoglicozid la care se adaugă o cefalosporină (Cefamandole), Carbenicilină sau Ticarcillin.

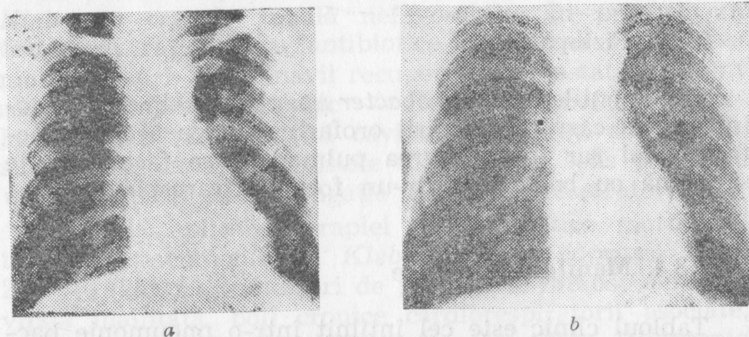


Fig. 4. Pneumonie cu *Enterobacter*:
a — imaginea radiografică pulmonară la internare; *b* — la externare.

3.3.8. Evoluție și prognostic

În condițiile unui diagnostic etiologic precoce pneumoniile cu *Enterobacter*, deși foarte rar întîlnite în clinică, pot fi de obicei vindecate.

Prognosticul nefavorabil se constată la pacienții cu boli asociate severe, imunodeprimați.

3.4. PNEUMONIA CU SERRATIA MARCESCENS

3.4.1. Etiologie

Genul *Serratia* cuprinde bacili mobili, ciliați, Gram-negativi, aerobi, cîteodată anaerobi, nesporulați, care cresc ușor pe medii de cultură uzuale și selective. Un număr mic de tulpini produc un pigment nedifuzibil, prodigiozina, de culoare roșu aprins. Pînă în prezent la aceste tulpini s-au descris 21 de antigene O și 25 antigene H. Prin teste biochimice pot fi deosebite de alte genuri ale familiei *Enterobacteriaceae* și prin serotipare li se precizează antigenitatea.

3.4.2. Date epidemiologice

Tulpinile de *Serratia* sînt foarte răspîndite în sol, apă și aer. În mod uzual sînt germeni saprofiți în intestin și căile aerifere superioare.

3.4.3. Fiziopatologie

Pneumoniile cu *Serratia* apar extrem de rar prin autoinfecție. Cel mai frecvent însă se produc mici epidemii prin inhalare de aerosoli contaminați [33], medicație inhalatorie [37] ori după manopere endoscopice [47], fiind de fapt pneumonii nosocomiale.

3.4.4. Manifestări clinice

Boala are debutul și evoluția unei pneumonii bacteriene acute. Sputa poate fi pseudohemoptoică, datorită producerii de prodigiozină.

3.4.5. Date paraclinice

Procesul pneumonic se evidențiază radiografic cu precădere în lobii inferiori, neavînd tendință la abcedare. Empiemul pleural se constată frecvent.

Leucocitoza discretă ar fi sugestivă pentru această etiologie [18].

3.4.6. Diagnostic etiologic

La un subiect care dezvoltă pneumonie la scurt timp după manopere endoscopice bronșice sau după administrarea de aerosoli ori terapie inhalatorie, izolarea din produsele patologice a agentului cauzal și efectuarea antibiogramei sînt obligatorii.

3.4.7. Terapie etiotropă

Pneumoniile cu *Serratia* vor fi tratate cu un aminoglicozid (Gentamicin, Tobramicyn sau Amikacin), la care se adaugă un alt antibiotic eficace. Uneori devine suficient doar tratamentul parenteral cu Cefoxitin (8-12 g/zi), Carbenicilină (20-30 g/zi) sau o cefalosporină din generația a 3-a (Cefotaxime, Cefoperazon etc.). Datorită gravității extreme a pneumoniei cu *Serratia*, antibioticele se vor administra în doze maximale cel puțin 3 săptămîni [32]. Dacă tulpinile de *Serratia* sînt rezistente la aminoglicozide, Carbenicilină și Cefoxitin se poate incerca o schemă care include Cotrimoxazolul și Cloramfenicolul (sau Tetraciclina).

3.4.8. Evoluție și prognostic

Fiind cel mai frecvent cazuri nesocomiale de maximă gravitate, evoluția pneumoniilor cu *Serratia* nu este întotdeauna favorabilă, chiar în condițiile aplicării unei antibioticoterapii corecte. Astfel în lotul cu pneumonii cu *Serratia* publicat de Meltz și Grieco (1983), mortalitatea a fost de 80% [18].

3.5. PNEUMONIA CU ESCHERICHIA COLI

3.5.1. Etiologie

Escherichia coli se prezintă sub formă de bacili Gram-negativi cu dimensiuni de 2-3/0,6μ, nesporulați, frecvent necapsulați, mobili, datorită prezenței cililor. Bacilii se dezvoltă abundent pe medii uzuale la temperatura de 37°C. Pînă în anul 1980 s-au descris la *E. coli* 165 de grupe antigenice O, 103 antigene K și 54 antigene H. Antigenul K_1 este responsabil de virulența acestor bacterii. *E. coli* rezistă la efectele bactericide ale serului proaspăt, iar în absența anticorpilor K_1 rezistă la acțiunea leucocitelor polimorfonucleare [32]. Factorii de toxicitate sînt antigenul somatic O (endotoxina), hemolizineie și enterotoxinele [8]. Secreția de penicilinază explică rezistența *E. coli* la terapia cu penicilină, iar prezența de plasmide ce codifică multirezistența, eșecul terapiei cu alte antibiotice.

3.5.2. Date epidemiologice

La fel ca și tulpinele de *Serratia*, *E. coli* are o răspîndire ubicvitară.

3.5.3. Fiziopatologie

Din focarele infecțioase urogenitale sau gastrointestinale *E coli* determină pneumonii „secundare", prin di-

seminare hematogenă. Autoinfecția este o posibilitate mai rară de a genera pneumonii. Examenul histopatologic în cazurile studiate necroptic relevă aspect de pneumonie cu infiltrate celulare mixte (îndeosebi leucocite mononucleare). Vasele capilare apar congestionate, pereții alveolari sînt tapetați cu fibrină, iar alveolele sînt umplute cu exudat care conține germeni.

3.5.4. Manifestări clinice

Tillotson și Lerner (1967) au descris caracteristicile pneumoniilor cu *E. coli* la 20 de bolnavi. Dintre aceștia, 5 au fost cazuri nosocomiale. Boala debutează și evoluează ca o pneumonie bacteriană deosebit de gravă. Autorii notează următorii factori de risc : vîrsta înaintată, diabetul, pielonefrita, bolile cardiace severe, operațiile pe tubul digestiv sau căile urinare.

3.5.5. Date paraclinice

Radiografic în cazurile studiate de Tillotson și Lerner s-a constatat aspect de bloc pneumonic situat în lobii inferiori, de obicei fără tendință de abcedare, dar constant însoțit de empiem pleural para sau metapneumonic. Leucocitoza s-a înregistrat în majoritatea cazurilor [41].

3.5.6. Diagnostic etiologic

Izolarea *E. coli* se face mai ales din sînge sau/și focarul infecțios primar (generator de septicemie) sau/și secundar (lichid pleural, spută etc.).

3.5.7. Terapie etiotropă

Datorită polirezistenței *E. coli* la mai multe categorii de antibiotice, terapia va fi ghidată obligatoriu de rezultatele antibiogramei. Pînă la obținerea sensibilității

la antibiotice a tulpinii cauzale, pneumonia cu *E. coli* se tratează cu aceleași antibiotice ca și în cazul Klebsiellei, totuși mai frecvent se indică Gentamicin sau Tobramicyn, plus o cefalosporină [20], administrate în doze maximale. Tratamentul cu Ampicilină (9-12 g/zi) plus un aminoglicozid poate fi aplicat dacă tulpinile sînt sensibile la aceste antibiotice [32]. Durata antibioterapiei este condiționată de evoluția clinicoradiologică.

3.5.8. Evoluție și prognostic

În pofida gamei largi de antibiotice ce pot fi utilizate în terapia pneumoniilor cu *E. coli*, evoluția este deobicei severă, prognosticul fiind rezervat. Mortalitatea în cazurile de pneumonie cu *E. coli* este mare (60% în seria de bolnavi amintită anterior).

3.6. PNEUMONIA CU PSEUDOMONAS AERUGINOSA

3.6.1. Etiologie

Pseudomonas aeruginosa (piocianicul) se prezintă sub formă de bastonașe drepte, Gram-negative, de 1-2/0,5μ, nesporulate, necapsulate, mobile (au unul și mai rar 2-3 cili polari), dispuse în perechi și lanțuri scurte. Bacteriile se dezvoltă strict în aerobioză la temperatura de 37°C și *p*H de cel puțin 7,2. Piocianicii se dezvoltă atît pe medii uzuale, cît și selective (Istrati-Meitert, cartof etc.). Culturile degajă un miros aromat (flori de tei) și după secreția de pigmenți hidrosolubili (piocianina, pioverdina) se colorează în albăstrui sau galben-verzui. Structura antigenică a piocianicilor este complexă : antigenele O, H și R, exopolizaharidul din mucusul extracelular *(slime layer)* al unora dintre tulpini, antigenele din enzime și toxine. Prin determinarea antigenelor somatice O, în țara noastră s-au descris 22 de serotipuri

(Meitert și colab. 1978, citați de [17]). Factorii de virulență sînt următorii : componentele de suprafață (pilii, exopolizaharidul din mucusul extracelular, polizaharidul din mucus și lipozaharidul din peretele celular), numeroase enzime și toxine, produsele exocelulare (exotoxina A, proteazele și lecitinaza) [17].

3.6.2. **Date epidemiologice**

Piocianicii sînt larg răspîndiți în natură (apă, sol, vegetale, alimente contaminate, substanțe organice în putrefacție). Bacteriile pot fi izolate frecvent din fecalele subiecților sănătoși și colonizează adesea unele arii cutaneomucoase (axile, plici inghinale, orofaringe). În spitale piocianicii contaminează uneori aparatura folosită în scop diagnostic sau terapeutic, medicația inhalatorie, alimentele etc., astfel că pot produce infecții nosocomiale de maximă gravitate.

3.6.3. **Fiziopatologie**

Răspîndirea ubicvitară a piocianicilor explică de ce pneumoniile apar prin oricare din cele trei mecanisme patogenice principale — autoinfecție, inhalare de aer contaminat, cale hematogenă. De reținut că aceste pneumonii sînt contractate cu precădere de subiecții în vîrstă, tarați, cu boli asociate severe (bronhopneumopatie obstructivă cronică, mucoviscidoză, cardiopatii organice, leucemici, neoplazici, imunodeprimați).

În funcție de mecanismul patogenic al pneumoniilor cu piocianici care au evoluat letal s-au descris două aspecte histopatologice — în pneumonia nehematogenă dobîndită prin autoinfecție sau inhalare de aerosoli contaminați s-a constatat bronhopneumonie poliabcedată și empiem pleural discret homolateral. Prin distrugerea septurilor alveolare au apărut abcese cu zone de necroză. După scurgerea puroiului în arborele bronșic se

constată prezența cavităților. Frecvent se întîlnesc hemoragii focale ; procesele de vasculită necrozantă sînt absente [43].

În pneumoniile „secundare" panvasculita necrozantă este întotdeauna prezentă. Unele vase conțin trombi și adesea ariile de necroză produc efracții ale pereților alveolari. Întrucît în aceste abcese predomină reacția celulară mononucleară, alături de detritusuri celulare polimorfe și germeni, Fetzer și colab. (1967) consideră că piocianicii au capacitatea de a distruge leucocitele neutrofile [7].

3.6.4. **Manifestări clinice**

Boala debutează brutal, cu alterarea stării generale, confuzie și cianoză progresivă. Hipertermia matinală cu bradicardie relativă pot sugera etiologia piocianică a unei pneumonii. Ca factori predispozanți se menționează : vîrsta înaintată, bronhopneumopatia obstructivă cronică, intervențiile chirurgicale, terapia inhalatorie etc. Examenul obiectiv oferă adesea date necaracteristice. Empiemul pleural apare frecvent, ca și alte complicații infecțioase pleuropulmonare sau extrarespiratorii.

3.6.5. **Date paraclinice**

Renner și colab. (1972) descriu ca imagini radiologice infiltrate bronhopneumonice bilaterale, mai frecvente în lobii pulmonari inferiori, constituite din opacități nodulare, adesea confluente, cu contur estompat, care după evacuarea parțială sau totală a materialului necrotic din abcese dau imagini hidroaerice sau cavitare mici sau cu diametru mai mare de un cm [31]. Dinamica acestor leziuni este vie (se modifică de la o examinare la alta). Frecvent se constată leucocitoză, alterări ale testelor de investigație hepatorenală.

3.6.6. **Diagnostic etiologic**

În pneumonia piocianică (și în alte penumonii cu bacili Gram-negativi aerobi) Tillotson și Lerner (1968) au propus următoarele criterii de diagnostic etiologic :

— izolarea aceluiași germen din două sau mai multe eșantioane de spută recoltată la intervale variabile ;

— izolarea bacteriei din lichidul pleural ;

— izolarea aceluiași agent cauzal din spută și sînge.

În pneumonia piocianică cu evoluție letală, Rose și colab. (1973) adugă încă un criteriu [34] și anume izolarea piocianicului din spută recoltată antemortem și din țesuturile pulmonare afectate prelevate postmortem.

3.6.7. **Terapie etiotropă**

Antibioticele folosite în pneumonia cu *Pseudomonas aeruginosa* sînt Tobramicyn sau Gentamicin, eventual asociate cu Carbenicilină [2] sau Ticarcillin [29]. O schemă frecvent utilă include Amikacin plus Carbenicilină sau Ticarcillin [20]. În caz de rezistență poate fi activă colistina (2-4 megaunități/zi, administrată parenteral în prize la 8(12) ore [2]). De asemenea se mai poate folosi Cefoperazone.

La pacienții neutropenici s-au practicat transfuzii cu granulocite [32].

3.6.8. **Evoluție și prognostic**

În aproximativ 50% din cazurile tratate evoluția este totuși nefavorabilă.

3.7. PNEUMONIA CU PROTEUS

3.7.1. **Etiologie**

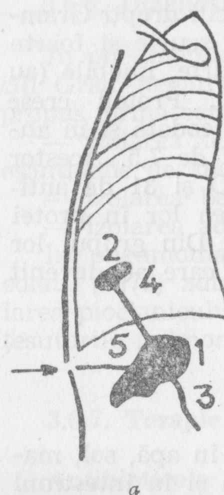
Genul *Proteus* cuprinde 3 tulpini patogene pentru om : *Proteus mirabilis, Proteus vulgaris* și *Proteus peneri*. Proteii se prezintă sub formă de bacili drepți Gram-negativi de 1-3/0,5-1μ, polimorfi (forme scurte și foarte lungi), dispuși în perechi sau lanțuri scurte, imobile (au cili peritrichi), nesporulați, necapsulați. Proteii cresc ușor pe medii uzuale în aerobioză, iar cîteodată și în anaerobioză la temperatura de 37°C și *p*H de 7,5. Acestor bacterii li s-au descris 55 de antigene O și 31 de antigene H. În prezent se preferă împărțirea lor în protei indol-pozitivi și respectiv indol-negativi. Din grupul lor s-au desprins *Morganella* și *Providencia* care au devenit genuri separate.

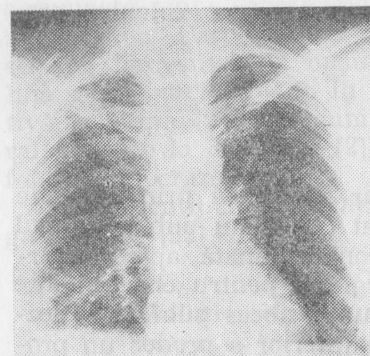
3.7.2. **Date epidemiologice**

Proteii sînt germeni saprofiți întîlniți în apă, sol, materii organice în putrefacție etc., precum și în intestinul omului și animalelor. Destul de rar pot coloniza orofaringele.

3.7.3. **Fiziopatologie**

Pneumoniile cu protei apar de regulă prin aspirație endogenă [32]. Ispas și Horvat (1986) au publicat cazul unui adult cu fistulă biliobronhocutanată apărută tardiv după o intervenție chirurgicală pentru chist hidatic hepatic. Fistula s-a datorat unui abces subfrenic dezvoltat în spațiul rezidual, care ulterior a produs un proces de pneumonie necrozantă cu *Proteus* în segmentul posterobazal al lobului inferior drept. Schema fistulografiei este prezentată în fig. *5 a*. Terapia cu Cefatrexil și Metronidazol a permis o evoluție ulterioară favorabilă cu autodesființarea traiectului fistulos și vindecare promptă a suprafeței bipolare. Astfel intervenția chirurgicală nu a mai fost necesară, cazul fiind rezolvat numai prin tratament medical. Această modalitate de vindecare nu a mai fost semnalată în bibliografia consultată de autori. În fig. *5 b* este arătat aspectul radiografic de





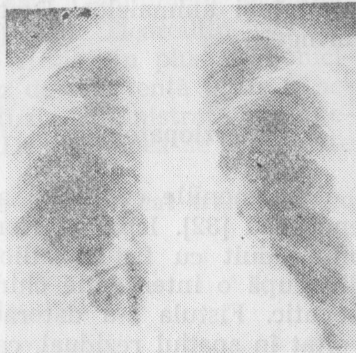


Fig. 5. Fistulă biliobronhocutanată:

a — schema fistulografiei: *1* — spațiul rezidual subfrenic rămas postoperator; *2* — cavitatea abcesului subfrenic comunică prin traiecte fistuloase cu: *3* — calea biliară principală; *4* — cavitatea abcesului pulmonar; *5* — peretele abdominal; săgeata indică locul de injectare a substanței de contrast; *b* — aspectul radiografic al pneumoniei necrozante cu *Proteus*; *c* — aspectul radiografic la externare.

pneumonie necrozantă bazală dreaptă, iar în fig. 5 *c*, aspectul radiografic la externare, care atestă vindecarea fără sechele a procesului pneumonic.

3.7.4. Manifestări clinice

Manifestările clinice sînt similare cu a celorlalte pneumonii bacteriene severe.

3.7.5. Date paraclinice

Examenele radiologice arată că pneumoniile cu protei evoluează cu precădere — ca și în cazul Klebsiellei — în segmentul posterior al lobului superior drept, avînd o marcată tendință la poliabcedare.

3.7.6. Diagnostic etiologic

Izolarea proteilor din produsele patologice și eventual efectuarea antibiogramei se vor practica mai ales datorită severității acestor pneumonii.

3.7.7. Terapie etiotropă

Pneumoniile cu protei *nonmirabilis* se tratează la fel ca și cele cu piocianici. Singura deosebire este că proteii sînt colistinorezistenți. Pentru *Proteus mirabilis* (indolnegativ) se aplică parenteral Ampicilină, plus Gentamicin sau Tobramicyn [20], în doze maximale. Uneori sînt active și cefalosporinele (cum s-a arătat și în cazul clinic prezentat).

3.7.8. Evoluție și prognostic

Pneumonia cu protei are o evoluție de obicei severă, prognosticul fiind destul de rezervat. În unele cazuri recuperate se pot constata modificări importante de statică bronșică.

3.8. PNEUMONIA CU ACINETOBACTER CALCOACETICUS

3.8.1. Etiologie

Acinetobacter calcoaceticus (Achromobacter anitratus, Mima polymorpha) se prezintă sub formă de cocobacili

scurți, pleomorfi, Gram-negativi, de 2/1,2 μ sau diplococi de 1/0,7 μ, imobili (nu au cili), cîteodată avînd capsulă. Tulpinile de *Acinetobacter calcoaceticus* cresc ușor pe medii uzuale numai în aerobioză la temperatura de 37°C. Bacteria nu fermentează glucoza.

3.8.2. Date epidemiologice

Acinetobacter calcoaceticus colonizează adesea tegumentele și mucoasele (orofaringe, tract gastrointestinal sau urogenital) la om și animale.

3.8.3. Fiziopatologie

Procesul pneumonic apare prin inhalare de aerosoli contaminați (infecții nosocomiale) sau prin autoinfecție, îndeosebi la bătrîni, etilici, suferinzi de boli cronice.

3.8.4. Manifestări clinice

Boala debutează acut. Relativ rapid apare tabloul insuficienței pulmonare acute cu leucopenie și cîteodată șoc. În cazurile nosocomiale bacteriemia este rară, dar ea este prezentă aproape întotdeauna în pneumoniile dobîndite în colectivitățile extraspitalicești. Procesul pneumonic abcedează rapid, fiind frecvent secondat de empiem pleural.

3.8.5. Date paraclinice

Ca și la majoritatea pneumoniilor bacteriene, examenele radiologice nu permit sugerarea etiologiei bolii. Nici analizele de laborator — hemogramă, VSH etc. — nu au semnificație diagnostică.

3.8.6. Diagnostic etiologic

Considerăm oportun ca izolarea bacteriei să fie făcută ținîndu-se seama de criteriile enunțate în cazul piocianicului.

3.8.7. Terapie etiotropă

În prezent terapia etiotropă include doze maximale de Gentamicin sau Tobramicyn asociate cu Carbenicilină sau Ticarcillin, administrate parenteral.

3.8.8. Evoluție și prognostic

În pofida administrării antibioticelor, mortalitatea în pneumoniile cu *Acinetobacter calcoaceticus* este ridicată. Factorii de prognostic letal sînt : granulopenia, empiemul pleural masiv și terapia inadecvată cu antibiotice.

Profilaxia pneumoniilor cu germeni aparținînd familiilor *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonaceae* și *Achromobacteriaceae* se identifică cu măsurile de combatere a pneumoniilor apărute la subiecții imunodeprimați (Capitolul 10).

3.9. PNEUMONIA CU FRANCISELLA TULARENSIS (TULAREMIA)

În țara noastră tularemia este o boală cu declarare și spitalizare obligatorii.

3.9.1. Etiologie

Francisella tularensis se prezintă sub formă de cocobacili Gram-negativi, de 0,3-0,7 μ/0,2 μ nesporulați, imobili, dispuși în lanțuri și grămezi. Întrucît de obicei nu poate fi relevat în produsele patologice prin colorația

Gram, pentru diagnostic se utilizează metode de imunofluorescență. Bacteriile se dezvoltă în aerobioză numai pe medii speciale cu sînge, cistină, cisteină, glucoză etc. Creșterea optimă se face la temperatura de 37°C și *p*H de 7,2 în atmosferă de CO_2 10%. *Francisella tularensis* conține un antigen pseudocapsular, care îi conferă virulența, și altul somatic, netoxic. Infecția la om determină apariția de anticorpi și o stare de alergie specifică. Germenii nu secretă toxine, dar posedă o endotoxină.

3.9.2. **Date epidemiologice**

La noi în țară sursele de infecții pentru om sînt reprezentate de șoarecele de cîmp și hîrciog. Boala animală naturală se face prin înțepăturile de insecte conținătoare de bacterii. De la rozătoare infecția se poate transmite la cîini, pisici, păsări etc. „Omul se îmbolnăvește de la animale, prin contact direct cu cadavrele, sîngele, urina, secrețiile, pieile acestora, prin înțepăturile unor ectoparaziți hematofagi vectori sau prin contact cu diferite elemente din mediu contaminate de animale bolnave : apă, praf, alimente, obiecte" (Pencea, 1985). Tularemia poate apare și prin contaminare în laborator.

3.9.3. **Fiziopatologie**

Pneumonia tularemică se produce prin inhalare de aer contaminat sau diseminare hematogenă a germenilor din focare infecțioase extrapulmonare. În cazurile studiate necropsic, examenul histopatologic relevă aspecte de bloc pneumonic cu arii de necroză de mărimi variabile, înconjurate de infiltrate limfomononucleare. Alveolele sînt umplute cu exudat fibrinos bogat în monocite și limfocite. În zonele necrozate se constată frecvent procese de endarterită și tromboze. Ganglionii regionali sînt hipertrofiați, frecvent abcedați.

3.9.4. **Manifestări clinice**

Incubația bolii este de 2-6 (1-10) zile [46]. În funcție de poarta de intrare a bacililor, se descriu mai multe forme clinice de tularemie : ganglionară, oculară, faringiană, tifoidică, meningeală și pulmonară. În formele netratate, din ganglionii afectați bacteriile determină septicemie cu însămînțări pulmonare. Pneumonia „secundară" debutează brutal cu : hipertermie, expectorație hemoptoică, insuficiență pulmonară progresivă, delir, stupor sau comă și frecvent exitus.

Dacă pneumonia apare prin inhalare de aer contaminat la subiecți fără coafectare extrarespiratorie concomitentă, etiologia acesteia este greu de suspectat. Simptomatologia respiratorie, cîteodată frustă și trenantă, precum și penuria de semne clinice revelatorii îngreunează și mai mult diagnosticul. În aceste cazuri anamneza epidemiologică are importanță maximă.

3.9.5. **Date paraclinice**

Radiologic se relevă aspect de pneumonie sau mai adesea de bronhopneumonie parcelară uni sau poliabcedată, avînd o dinamică vie a leziunilor. Adesea apar imagini ce sugerează prezența adenopatiilor hilare și/sau mediastinale. Adenopatiile pot apare și în absența leziunilor parenchimatoase. Alteori se constată opacități ovale unice sau multiple (infiltrate) care dacă sînt situate apicosubclavicular trebuie diferențiate de cele ce apar în tuberculoză. Pleurezia de vecinătate poate însoți oricare din tablourile radiologice descrise.

Numărul de leucocite este cuprins în limite normale sau este scăzut.

3.9.6. **Diagnostic etiologic**

Francisella tularensis poate fi uneori relevată prin tehnici de imunofluorescență din produsele patologice : puroi din ulcerațiile ganglionare, exudat faringian, spută,

lichid pleural, sînge. Hemoculturile sînt de obicei negative, iar cultivarea germenilor din celelalte produse patologice necesită medii speciale. Creşterea în mediile de cultură este lentă (după 4-5 zile). Inocularea produselor patologice la şoarece sau cobai, cu identificarea bacililor tularemici intracelulari în splină şi ficat după moartea animalelor (la 5-8 zile de la inoculare) este o metodă sigură de diagnostic, dar este destul de tardivă şi expune personalul din laboratoare la infecţii. În practică este efectuat cu precădere serodiagnosticul. Seroaglutininele apar după 8-15 zile de boală. În săptămîna a 4-a sau a 5-a titrurile sînt foarte înalte şi rămîn la niveluri crescute o lungă perioadă de timp. Dinamica titrurilor de anticorpi, dar şi un titru de 1/160 sau mai mare confirmă diagnosticul (retrospectiv). Uneori apar reacţii încrucişate faţă de unele antigene ale Brucellei, dar în aceste situaţii titrurile nu ajung la valoarea de 1/160.

Diferenţierea între cele două infecţii se face îndeosebi prin testele cutanate de alergie cu tularină, respectiv brucelină. Reacţia cu tularină se pozitivează din ziua a 5-a de boală, este specifică şi persistă mult timp, avînd semnificaţie (alături de reacţiile serologice) şi în diagnosticul retrospectiv al bolii.

3.9.7. Terapie etiotropă

Streptomicina este antibioticul de elecţie, administrată i.m., 1 g/zi, timp de o săptămînă. În cazurile suspectate precoce, după 2 zile de tratament pacientul devine afebril şi vindecarea este rapidă. Tetraciclina (2-3 g/zi) sau Cloramfenicolul, administrate 7 zile, permit de asemenea vindecarea clinică, dar nu evită uneori recidivarea bolii după sistarea antibioticului. În formele grave se pot administra concomitent 2 antibiotice : Streptomicină sau Gentamicin (3-5 mg/kilocorp/zi) asociate cu Tetraciclină (1-2 g/zi). Antibioterapia nu modifică producerea de seroaglutinine. Penicilina şi sulfamidele nu sînt active.

3.9.8. Evoluţie şi prognostic

În cazurile tratate corect cu antibiotice în timp util decesele se înregistrează extrem de rar.

3.9.9. Profilaxie

Reducerea tularemiei la animale prin măsuri ce ţin de resortul medicinii veterinare (omorîrea rozătoarelor, combaterea epizootiilor, educaţia sanitară a vînătorilor etc.) contribuie la scăderea frecvenţei bolii la om. Imunizarea activă cu vaccin inactivat este ineficientă. Dacă vaccinul folosit este viu, dar cu virulenţă mult diminuată, imunizarea este puternică, dar nu absolută, deoarece s-au descris cazuri de tularemie la persoane vaccinate.

3.10. PNEUMONIA CU YERSINIA PESTIS (PESTA)

Pesta este o boală cu declarare, carantinare şi anunţare la Organizaţia Mondială a Sănătăţii obligatorii.

3.10.1. Etiologie

Genul Yersinia are 3 specii : *Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis* şi *Yersinia enterocolitica. Y. pestis* apare sub formă de bacili sau cocobacili Gram-negativi, de 1,5-1,8/0,5-0,8μ, nesporulaţi, capsulaţi, imobili *(Y. enterocolitica şi Y. pseudotuberculosis* sînt mobile) dispuşi în mod izolat, în perechi şi în grămezi. Bacteriile cresc uşor în aerobioză, dar şi în anaerobioză, pe medii uzuale de cultură la temperatura de 28-30°C şi *p*H de 6,5-7. Cei mai importanţi factori de virulenţă a *Y. pestis* sînt antigenele f_1, V şi W. Bacteriile produc o exotoxină (toxina murină) şi conţin endotoxină.

3.10.2 **Date epidemiologice**

Rezervorul natural de germeni este reprezentat de rozătoare. De la acestea bacteriile sînt preluate de purici și apoi transmise prin înțepături altor animale sau omului.

3.10.3. **Fiziopatologie**

După înțepătură *Y. pestis* ajunge în ganglionii regionali (inghinali, cervicali, axilari) determinînd pesta bubonică. Din ganglioni bacteriile pătrunse în torentul sangvin pot produce pneumonia pestoasă, care este extrem de contagioasă. Un alt mecanism de producere a pneumoniei îl constituie inhalarea de aer contaminat (nuclei de picătură infectați cu *Y. pestis* din spută sau din puroiul buboanelor, germeni din culturi în laboratoare). Septicemia apare secundar pestei bubonice sau pulmonare și are întotdeauna evoluție nefavorabilă. Pesta evoluează sub formă de cazuri sporadice, mici focare epidemice (membrii unei familii) sau epidemic. Ultima epidemie de pestă în țara noastră a fost în anul 1830.

Examenul histopatologic în cazurile letale de pneumonie pestoasă a indicat aspect de pneumonie lobară sau segmentară cu alveole umplute cu hematii, leucocite, mucus, fibrină și germeni. Frecvent se constată și exudat pleural.

3.10.4. **Manifestări clinice**

După înțepătura de purice, ganglionii regionali se tumefiază progresiv, fiind extrem de dureroși. Uneori abcesul ganglionar fistulizează la perete. În absența antibioterapiei specifice, după 5-6 zile poate surveni moartea pacientului prin septicemie terminală, cu sau fără pneumonie metastatică.

În pneumonia pestoasă primitivă sau secundară incubația este de 1-3 zile. Boala se instalează cu stare toxică, febră, insuficiență pulmonară acută progresivă, expectorație sangvinolentă. La ascultația toracelui semnele sînt destul de discrete.

3.10.5. **Date paraclinice**

Examenele radiologice relevă de obicei opacități de tip infiltrate nodulare rapid extensive bilateral. Uneori aspectul este de pneumonie lobară, multilobară, segmentară sau polisegmentară. Relativ rapid se adaugă semne radiologice de edem pulmonar acut. Leucograma indică leucocitoză înaltă cu neutrofilie.

3.10.6. **Diagnostic etiologic**

Diagnosticul etiologic trebuie precizat întotdeauna cît mai aproape de debutul bolii. Din secrețiile sau puroiul buboanelor, spută, lichid pleural, material necropsic se fac frotiuri colorate Gram, se relevă morfologia bacililor sau prin metode de imunofluorescență se vizualizează fracțiunea f_1 a *Yersinia pestis*. Certitudinea diagnostică este conferită de izolarea *Y. pestis* din culturile cu puroiul buboanelor (pestă bubonică), spută (pneumonie pestoasă), sînge (septicemie), țesut necropsic, precum și din organele animalelor de laborator la cîteva zile după inocularea la acestea a produselor patologice recoltate intra-vitam sau post-mortem. Diferențierea *Y. pestis* de celelalte specii ale genului se face prin teste biochimice și de antigenitate. Izolarea bacililor se efectuează numai în laboratoare speciale. Rezultatele reacțiilor serologice (aglutinare, fixare de complement etc.) permit precizarea diagnosticului retrospectiv, întrucît anticorpii apar la 3-6 săptămîni după boală.

3.10.7. **Terapie etiotropă**

Terapia etiotropă [46] include doze mari de Streptomicină — 4 g/zi, i.m., în 3 prize timp de 2 zile, apoi

2g/zi încă 5-8 zile — și Tetraciclină — 6 g/zi, administrată i.v., 2 zile, apoi 50 mg/kilocorp/zi încă 5 zile. În locul Tetraciclinei se poate folosi Cloramfenicolul. Unii cercetători au utilizat cu succes Cotrimoxazolul (minimum 2 g/zi). *Y. pestis* este întotdeauna rezistentă la Penicilină și foarte rar la Streptomicină.

3.10.8. Evoluție și prognostic

Fără tratament etiotrop evoluează întotdeauna letal în 2 zile. Chiar sub tratament corect mortalitatea se înregistrează în jumătate din cazuri.

3.10.9. Profilaxie

Dată fiind contagiozitatea extremă a pneumoniei pestoase, profilaxia etiologică se face prin izolarea strictă aerogenă a bolnavului sau suspectului. Personalul medical care îngrijește bolnavii cu pestă va purta echipament special de protecție, va fi vaccinat și tratat cu antibiotice în scop profilactic. Focarul va fi dezinsectizat și apoi deratizat. Cadavrele se vor incinera sau îngropa la adîncime mare. Contacții și suspecții trebuie carantinați 6 zile, timp în care vor urma antibioticoprofilaxie cu Tetraciclină (2 g/zi, în 4 prize), Cotrimaxozol (2 g/zi) sau Streptomicină (1 g/zi).

Profilaxia individuală și colectivă se asigură și prin vaccinare cu germeni omorîți (durata protecției este de 6 luni) sau cu germeni vii atenuați (durata protecției este de 1 an). Reacțiile postvaccinale sînt cîteodată severe. Vaccinarea se practică în colectivitățile din zonele endemice, la personalul care lucrează în laboratoarele de pestă și la cei care îngrijesc bolnavii.

3.11. PNEUMONIA CU PSEUDOMONAS MALLEI (MORVA)

În țara noastră morva este o boală cu declarare și internare obligatorii. În prezent morva este practic eradicată, ultimele cazuri fiind publicate de către Munțiu și colab. în anul 1959 [23].

3.11.1 Etiologie

Pseudomonas mallei apare sub formă de bacili Gram-negativi de 1,5-4/0,3 μ, nesporulați, necapsulați, imobili, dispuși izolat, în perechi, grămezi mici sau lanțuri scurte. Bacteriile se dezvoltă pe medii uzuale la temperatura de 37°C și *pH* de 6,6. *P. mallei* conține un antigen O și un antigen K, nu secretă toxine, dar conține o endotoxină.

3.11.2. Date epidemiologice

În trecut boala era frecvent întîlnită la cabaline, omul putînd fi accidental contaminat prin contactul cu animale bolnave. Prin urmare, morva este o antropozoonoză profesională.

3.11.3. Fiziopatologie

Secrețiile patologice de la animale (puroi din pustule, spută) pătrund în organismul uman prin leziuni, chiar discrete, ale tegumentelor sau mucoaselor, determinînd celulită nazală sau ulcere distructive și celulite cutanate însoțite de adenopatii regionale. Din aceste focare infecțioase „primare“ bacteriile ajung, pe cale sangvină, în parenchimul pulmonar provocînd pneumonii severe „secundare“, adesea urmate de empiem pleural. Pneumonii „primare“ la fel de grave se produc și prin aspirație exogenă (accidente în laboratoarele de morvă).

3.11.4. **Manifestări clinice**

Aspectul clinic este cel al unei pneumonii deosebit de severe.

3.11.5. **Date paraclinice**

Radiografiile pulmonare relevă adesea aspect de pneumonie necrozantă, frecvent vizualizîndu-se și opacități de tip lichidian în cavitatea pleurală.

3.11.6. **Diagnostic etiologic**

Pseudomonas mallei nu poate fi evidențiat pe frotiurile cu produsele patologice colorate Gram. Izolarea germenului se face din culturi însămînțate cu puroi, spută sau sînge, precum și din organele animalelor de laborator inoculate cu cîteva zile înainte cu material infectat. Imobilitatea *P. mallei* o deosebește de *P. pseudomallei*. Seroaglutinarea permite uneori precizarea diagnosticului retrospectiv (dacă titrul de aglutinine este de cel puțin 1/160). Intradermoreacția cu maleină este frecvent neconcludentă.

3.11.7. **Terapie etiotropă**

Terapia de elecție recomandată azi include Streptomicină plus Tetraciclină administrate în doze mai mari și pe perioade frecvent îndelungate.

3.11.8. **Evoluție și prognostic**

Evoluția este de obicei severă și prognosticul rezervat.

3.11.9. **Profilaxie**

Scăderea numărului de îmbolnăviri umane pînă la eradicare a fost posibilă prin lichidarea cvasitotală a bolii la animale. Profilaxia etiologică se face prin izolarea bolnavului.

3.12. **PNEUMONIA CU PSEUDOMONAS PSEUDOMALLEI (MELIOIDOZA)**

Melioidoza este o antropozoonoză tropicală mai des întîlnită în sud-estul Asiei ; ea nu a fost descrisă pînă în prezent în țara noastră.

3.12.1 **Etiologie**

Pseudomonas pseudomallei se prezintă sub formă de bacili Gram-negativi, de 3-6/0,3 μ, nesporulați, necapsulați, mobili. Bacteriile se dezvoltă în medii de cultură uzuale sau sintetice (mediul Lavine) strict în aerobioză la temperatura de 37°C și *p*H de 7,5. *P. pseudomallei* are 4 antigene (O, K, M, H), precum și o endotoxină.

3.12.2 **Date epidemiologice**

În regiunile endemice rezervorul natural de germeni este reprezentat de rozătoare.

3.12.3. **Fiziopatologie**

În urma contactului cu animale bolnave ori cu excretele acestora, bacteriile pătrund în organismul uman prin leziuni cutaneo-mucoase determinînd abcese locale. Ca și în cazul morvei, pneumonia cu *P. pseudomallei* apare în mod „secundar“ prin diseminare hematogenă a germeni-

lor din abcesele extrapulmonare sau prin inhalare de aer contaminat în laboratoarele de melioidoză. Aspectele histopatologice în cazurile letale de pneumonie cu *P. pseudomallei* diferă în funcție de forma clinică a bolii. Astfel, în cazurile cu evoluție supraacută în teritoriul pulmonar afectat se constată microabcese multiple care conțin hematii, neutrofile, limfocite, macrofage, detritus. Asemenea leziuni sînt prezente și în alte viscere. În formele cronice se găsește fibroză întinsă, cavități mari și infiltrate cu celule inflamatorii.

3.12.4. Manifestări clinice

Pneumonia supraacută (din septicemie) debutează în mod dramatic cu : hipertermie, frisoane, dureri toracice, tuse productivă sau microhemoptizii, prostrație. Concomitent apar diferite simptome și semne ce exprimă suferința altor organe și sisteme, datorită metastazelor septice extrarespiratorii (ficat, splină, măduvă osoasă etc.).

Pneumonia cronică debutează și evoluează cu o simptomatologie generală și pulmonară atenuate. Scăderea marcată în greutate este un semn constant întîlnit.

3.12.5. Date paraclinice

În forma supraacută examenele radiologice constată opacități micronodulare și nodulare neregulat răspîndite în cîmpurile pulmonare, opacități ce în timp confluează. Adesea se văd imagini cavitare mici și, mai rar, aspect de pleurezie. Leucograma este normală sau se decelează leucocitoză ușoară fără neutrofilie.

În forma cronică radiologic se vizualizează opacități nodulare confluente, ce dau imagini infiltrative. Cavernele au dimensiuni mari, iar pereții lor se subțiază cu timpul, căpătînd o intensitate radiologică crescută datorită fibrozei.

3.12.6. Diagnostic etiologic

Pe frotiurile din produsele patologice colorate Gram, morfologia bacteriilor permite suspectarea etiologiei procesului pneumonic.

Precizarea diagnosticului se face prin izolarea *P. pseudomallei* din culturile însămînțate cu sînge, spută, lichid pleural etc. Identificarea este posibilă prin evidențierea mobilității bacteriei, caracterelor coloniilor din culturi, proprietăților biochimice și patogenicității la animalele de laborator. Dintre metodele de diagnostic serologic, hemaglutinarea indirectă este cea mai sensibilă. Nivelul de hemaglutinine cu semnificație diagnostică este de minimum 1/40. Specificitatea reacției nu este absolută, deoarece poate fi pozitivă și în febra tifoidă. Dinamica titrurilor de seroaglutinine este utilă mai ales în formele cronice de melioidoză, deoarece anticorpii apar tardiv. Intradermoreacția cu pseudomaleină dă rezultate contradictorii.

3.12.7. Terapie etiotropă

În forma septicemică se indică administrare concomitentă de Tetraciclină, Cloramfenicol și sulfonamidă. Cînd evoluția este favorabilă tratamentul se continuă cu Tetraciclină și sulfonamidă. Durata antibioterapiei este de săptămîni și chiar luni. În boala cronică se administrează pe perioade îndelungate 1 sau 2 antibiotice (Tetraciclină sau Cotrimoxazol, Tetraciclină plus Cloramfenicol, Tetraciclină plus sulfonamidă).

3.12.8. Evoluție și prognostic

Atît evoluția, cît și prognosticul melioidozei se corelează cu forma clinică a bolii.

3.12.9. **Profilaxie**

Ca și în cazul pestei, profilaxia impune izolarea aerogenă strictă atît a bolnavului, cît și a suspectului.

3.13. ALTE PNEUMONII (RARE) CU BACTERII GRAM-NEGATIVE AEROBE

În literatura de specialitate sînt publicate cazuri izolate de pneumonii la adulți cu alte bacterii Gram-negative aerobe și anume : *Salmonella* (Weiss și colab. 1957), *Brucella* [27], *Neisseria meningitidis* [10], *Branhamella catarhalis* [38], *Bordetella* [21].

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AVERY, F. W. ; BARNETT, T. B., *Pulmonary tularemia : A raport of five cases and consideration of pathogenesis and terminology,* Amer. Rev. Resp. Dis., 1967, *95,* 584.
2. CĂRUNTU, F. ; CĂRUNTU, VERONICA, *Vademecum de boli infecțioase,* Editura Medicală, București, 1979.
3. DABERNAT, H. ; CARLES, P., *Bases bactériologiques,* Rev. fr. Mal. Resp., 1981, *9,* 464.
4. DUNNILL, M. S., *Pulmonary Pathologie,* Churchill, Livingstone, 1982.
5. EVERETT, E. D. ; NELSON, R. A.,*Pulmonary melioidosis,* Amer. Rev. Resp. Dis., 1975, *112,* 331.
6. EVERETT, E. D. ; RAHM, A. E. Jr. ; ADANYA, R. ; STEVENS, D. L. ; Mc. NITT, T. R., *Haemophilus influenzae pneumonia in adults,* J.A.M.A., 1977, *238,* 319.
7. FETZER, A. E. ; WERNER, A. S. ; HAGSTRON, J. W. C., *Pathologie features of pseudomonal pneumonia,* Amer. Rev. Resp. Dis., 1967, *96,* 1121.
8. GEORGESCU, COLETTE, *Genul Escherichia,* în *Bacteriologie medicală,* vol. II, sub redacția BÎLBÎIE, V. POZSGI, N., Editura Medicală, București, 1985, 242-255.
9. KILIAN, M. ; MESTECKY, J. ; SCHROHENLOHER R. E., *Pathogenic species of the genus Haemophilus and Streptococcus pneumoniae produce immunoglobuline A_1 protease,* Infect. and Immun., 1979, *26,* 143.
10. IRWIN, R. S. ; WOELK, W. K. ; COODON, W. L. III : *Primary meningococcal pneumonia,* Ann. Intern. Med., 1975, *82,* 493.

11. ISPAS, L. T., *Etiopatogenia și antibioterapia actuală a pneumoniilor cu bacterii Gram-negative aerobe la adulți,* Comunicare USSM, Filiala București, Secția de medicină și farmacie militară, 21 noiembrie 1986.
12. ISPAS, L. T. ; HORVAT, T., *Fistulă biliobronhocutanată postechinococoză hepatică operată. Caz rezolvat numai prin tratament medical,* Viața Medicală, 1986, *33,* 6, 267.
13. ISPAS, L.T. ; TEODORESCU, LIA ; VAINER, E. ; SOCOȘAN, G. ; CIULAVU C., *Sindrom Kartagener și alte malformații congenitale la adult,* Viața Medicală, 1984, *31, 8,* 361.
14. ISPAS, L.T. ; TOCAN, G., *Actualități privind antibioticorezistența bacteriilor implicate în etiologia pneumoniilor,* Comunicare la Consfătuirea „Factorii de sanogeneză și profilaxia îmbolnăvirilor în mediul militar. Urgențele epidemiologice. Rolul și locul formațiunilor antiepidemice în armată", Cluj-Napoca, 30 octombrie 1986.
15. ISPAS, L.T. ; VAINER, E. ; DOGARU, D., *Orientări actuale în antibioterapia pneumoniilor infecțioase acute netuberculoase la adult,* Pneumoftiziologia, 1985, *34, 1,* 9.
16. MALE, C.J., *Immunoglobulin A_1 protease production by Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae,* Infect. and Immun., 1979, *26,* 254.
17. MEITERT, EUGENIA, *Genul Pseudomonas* în *Bacteriologie medicală,* vol. II, sub redacția BÎLBÎIE, V., POZSGI, N., Editura Medicală, București, 1985, 412-443.
18. MELTZ, D.J. ; GRIECO, M.N., *Characteristics of Serratia marcescens pneumonia,* Arch. Intern. Med., 1973, *132,* 359.
19. MERTZ, J.J. ; SCHARER, L. ; Mc. CLEMENT, J.H., *A hospital outbreak of Klebsiella pneumonia from inhalation therapy with contaminated aerosol solutions,* Amer. Rev. Resp. Dis., 1967, *95,* 454.
20. MOHSENIFAR, Z. ; KOERNER, S.K., *Bacterial pneumonia,* în *Current Therapy,* Edited by Howard F., Conn M.D., Press of W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1983, 115.
21. MORSE, S.I., *Pertussis in adults,* Ann. Intern. Med., 1968, *68, 4,* 953.
22. MOUSTARDIER, G., *Bactériologie médicale,* 4ème édition, Librairie Maloine S.A. Editeur, Paris, 1972.
23. MUNȚIU, N. ; VASILIU, V. ; ANDREI M. ; BACALBAȘA, E., *Tratamentul morvei umane : 3 cazuri tratate cu sulfatiazol,* Rev. Sanit. Milit., 1959, *4,* 596.
24. NEGUȚ, M., *Genul Klebsiella, Genul Enterobacter, Genul Proteus,* în *Bacteriologie medicală,* vol. II, sub redacția BÎLBÎIE, V., POZSGI, N., Editura Medicală, București, 1985, 317-323 și 327-332.
25. NEU, H. C., *Clinical uses of cephalosporine,* în *Good antimicrobial prescribing,* Lancet Revue (suppl.) 1983, 41-50.
26. PENCEA, I., *Genul Francisella* în *Bacteriologie medicală,* vol. II, sub redacția BÎLBÎIE, POSGI, N., Editura Medicală, București, 1985, 183-192.

27. PFISCHNER, W.C.E. Jr. ; ISHAK, K. G. ; NEPTUNE, E. M. Jr.; FOX, S. M. III ; FARID, Z. ; NOR EL DIN, G., *Brucellosis in Egypt. A review of experience with 228 patients*, Amer. J. Med., 1957, *22*, 915.
28. PIERCE, A. K., *Pneumonias caused by Gram-negative aerobic organisms*, în *Pulmonary diseases and disporders*, edited by FISHMAN, A. P., Mc. Graw-Hill Book Comp., New York., 1980, 1141-1151.
29. PIERCE, A. K. ; SANFORD, J. P., *Aerobic Gram-negative bacillary pneumonias*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1974 110, 647.
30. REED, W.P., *Indolent pulmonary abscess associated with Klebsiella and Enterobacter*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1973, *107*, 1055.
31. RENNER, R. R. ; COCCARO, A. P. ; HEITZMAN, E. R. ; DAILEY, E. T. ; Mac. KARIAN, B., *Pseudomonas pneumonia : A prototype of hospital-based infection*, Radiology, 1972, *105*, 555.
32. REYES, M. P., *The aerobic Gram-negative bacillary pneumonias*, Med. Clin. N. Amer., 1980, *64*, 3, 363.
33. RINGROSE, R. E. ; Mc. KOWN, B. ; FELTON, F. G. ; BARCLAY, B. O. ; MUCHMORE, H. G. ; RHOADES, E. R., *A hospital outbreak of Serratia marcescens associated with ultrasonic nebulizers*, Ann. Intern. Med., 1968, *69*, 719.
34. ROSE, H. D. ; HECKMAN, M. G. ; UNGER, J. D., *Pseudomonas aeroginosa pneumonia in adults*, Amer. Rev. Resp Dis., 1973, *107*, 416.
35. RUDIN, M. L. ; MICHAEL, J. R. ; HUXLEY, E. J., *Community-acquired Acinetobacter pneumonia*, Amer. J. Med., 1979, *67*, 39.
36. RUSU, V., *Genul Yersinia* în *Bacteriologie medicală*, vol. II, sub redacția BÎLBÎIE, V., POZSGI, N., Editura Medicală, București 1985, 342-357.
37. SANDERS, C. V. Jr. ; LUBY, J. P. ; JOHANSON, W. G., Jr. ; BARNETT, A. ; SANFORD, J. P., *Serratia marcescens infections from inhalation therapy medications : Nosocomial outbreak*, Ann. Intern. Med., 1970, 73, 15.
38. STRINIVASAM, G. ; RAFF, M. J ; TEMPLETON, W. C. ; GIVENS, S. J ; GRAVES, R. C. ; MELO, J. C., *Branhamella cattarhalis pneumonia. Raport of two cases and review of the literature*, Amer. Rev. Resp. Disp., 1981, *123*, 553.
39. STRATTON, C. W. ; HAWLEY, H. B ; HORSMAN, T. A. ; TU, K. K. ; ACKLEY, R. ; FERNANDO, N. K. ; WEINSTEIN, M. P., *Haemophilus influenzae pneumonia in adults. Report of five cases caused by ampicillin-rezistant strains*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1980, *121*, 595.
40. STREINU-CERCEL, A. ; ISPAS, L. T., *Antibioticorezistența bacteriilor implicate în etiologia unor pneumonii netuberculoase*, Comunicare USSM, Filiala București, Societatea de pneumoftiziologie și fiziopatologie respiratorie, 13 iunie 1986.
41. TILLOTSON, J. R. ; LERNER, A. M., *Characteristics of pneumonias caused by Escherichia coli*, New. Engl. J. Med. 1967, *277*, 115.
42. TILLOTSON, J. R. ; LERNER, A. M., *Haemophilus influenzae bronchopneumonia in adults*, Arch. Intern. Med., 1968, *121*, 428.
43. TILLOTSON, J. R. ; LERNER, A. M., *Characteristics of non-bacteriemic Pseudomonas pneumonia*, Ann. Intern. Med., 1968, *68*, 295.
44. TILLOTSON, J. R. ; LERNER, A. M., *Characteristics of pneumonias caused by Bacillus proteus*, Ann. Intern. Med., 1968, *68*, 287.
45. VAINER, E. ; ISPAS, L. T., *Pneumonie necrozantă polimicrobiană și bacteriemie cu Enterobacter (prezentare de caz)*. Comunicare USSM, Filiala București, Secția de pneumoftiziologie și fiziopatologie respiratorie, 23 ianuarie 1987.
46. VOICULESCU, M., *Boli infecțioase*, ediția a III-a, Editura Medicală, București, 1981.
47. WEBB, S. F. ; VALL-SPINOSA, A., *Outbreak of Serratia marcescens associated with the flexible fiberbronchoscope*, Chest, 1975, *68*, 703.
48. YU, V. L., *Serratia marcescens. Historical perspective and clinical review*, New Engl., J. Med., 1979, *300*, 887.

CAPITOLUL 4

PNEUMONIA CU LEGIONELLA PNEUMOPHILA (LEGIONELOZA, PNEUMONIA VETERANILOR)

Legioneloza este o boală bacteriană sistemică manifestată îndeosebi ca pneumonie. Forma neînsoţită de pneumonia este denumită febra de Pontiac.

În iulie 1976, în oraşul Philadelphia (SUA) a izbucnit o epidemie de pneumonie cu etiologie neprecizată. În 2-3 zile au apărut 182 de cazuri, dintre care 26 au evoluat letal. Majoritatea bolnavilor au fost dintre participanţii la Congresul anual al veteranilor Legiunii americane din Pensylvania şi de aceea noua boală a fost denumită *legioneloză* [16].*(Legionnaires'Disease, Maladie des légionnaires, Legionärskrankheit).* Cîteva luni mai tîrziu, Mc Dade şi colab. au reuşit izolarea germenului cauzal pe care l-au denumit *Legionella pneumophila* [6]. În literatura medicală din ţara noastră legioneloza a fost tradusă şi ca pneumonia veteranilor [22, 34, 42].

În 1968 în Pontiac (SUA) s-a înregistrat un focar epidemic de sindroame febrile tranzitorii a căror etiologie s-a putut stabili doar în 1978, cînd eşantioane de sînge păstrate de la acei bolnavi s-au dovedit a conţine *Legionella pneumophila.* De atunci, forma apneumonică a legionelozei se cheamă febra de Pontiac.

În prezent se poate susţine că legioneloza are o răspîndire mondială, deoarece s-au raportat cazuri sporadice sau epidemii în numeroase ţări, ca de exemplu Anglia [45], Belgia [7], R. F. Germania [27], Franţa [5, 11, 41], România [40], SUA [12-19, 24, 25, 43], URSS [31].

4.1. Etiologie

Legionella pneumophila este un bacil inclus în grupul germenilor Gram-negativi. Bacteria este flagelată, însă pare imobilă, aerobă şi are o lungime de 2-3μ, deşi pe mediile de cultură s-au descris şi forme cu lungimi cuprinse între 20 şi 50μ. Prin alte metode „clasice", ca de exemplu albastru de metilen, germenele nu poate fi colorat. Noua bacterie poate fi evidenţiată mai ales prin tehnici de imunofluorescenţă şi mult mai dificil prin impregnare argentică (metoda de colorare Gimenez).

L. pneumophila are membrană celulară, dar nu şi perete celular. În citoplasmă se găsesc vacuole lipidice colorabile prin tehnica cu roşu Sudan. Testele catalazei, oxidazei, gelatinazei sînt pozitive. De asemenea bacteriile produc β-lactamaze. Deşi afectarea multisistemică în cursul evoluţiei bolii la om ar putea fi explicată în parte prin existenţa unei endotoxine, prezenţa acesteia nu a fost demonstrată.

Produsele patologice (spută, secreţii bronşice recoltate prin puncţie transtraheală, transtoracică sau prin manopere endoscopice, lichid pleural, sînge, organe obţinute necropsic) se însămînţează pe medii de cultură adecvate. În situaţii epidemice *L. pneumophila* a fost izolată şi din apa folosită în unele instalaţii sau provenind din surse naturale.

Cele mai bune medii pentru cultivarea *L. pneumophila* sînt CYE *(Charcoal Yeast Extract)* şi BCYE *(Buffered Charcoal Yeast Extract).* Pe mediul BCYE, la temperatura de 35°C şi în atmosferă cu CO_2 (2,5-5%), coloniile de *L. pneumophila* devin vizibile în 2-4 zile. Criteriile de identificare a *L. pneumophila* din culturi sînt: aspectul macroscopic al coloniilor, absenţa dezvoltării acestora pe mediile de cultură uzuale şi pe mediul BCYE fără cisteină, reacţiile de oxidare şi testul catalazei slab pozitive, serotipaj, eventual şi cromatografie în fază gazoasă.

Pînă în anul 1983 în SUA s-au izolat 6 serotipuri de *L. pneumophila*: serotip 1 (Philadelphia, Knoxville, Pontiac), serotip 2 (Togus), serotip 3 (Bloomington), serotip 4

(Los Angeles,) serotip 5 (Dallas), serotip 6 (Chicago). Unele dintre aceste serotipuri au fost găsite și în țări europene [5, 7, 27, 41, 45]. Numai în SUA s-au mai descris și alte specii de *Legionella pneumophila* și anume: *L. micdadei* (agentul pneumoniei din Pittsburg), *L. dumoffi, L. gormanni, L. bozemanni, L. jordanis, L. wadsworthi*. Prin urmare, în clasificarea taxonomică a bacteriilor a apărut o nouă familie: *Legionellaceae* [3]. Oricare dintre aceste specii poate determina la om legioneloza. Pînă în prezent boala nu a fost descrisă la animale (ea a fost produsă experimental). Astfel inocularea intraperitoneală a legionelei la cobai determină în cîteva zile apariția unei septicemii cu evoluție frecvent letală. Postmortem, bacteria poate fi identificată din exudatul peritoneal, din ficat sau splină, prin imunofluorescență, metoda directă. În prezent s-au izolat 22 de specii, din care 11 s-au dovedit că generează boala la om [21].

In vitro, *L. pneumophila* este sensibilă la Rifampicină, Eritromicină, Minocycline, Cloramfenicol, Carbenicilină, Colistină și Cotrimoxazol etc. [39]. Dintre aceste antibiotice, boala la om se tratează cu Eritromicină, Rifampicină, iar recent s-a folosit și Doxyciline.

4.2. Date epidemiologice

Legionelele sînt răspîndite în apă și în sol, viabilitatea și multiplicarea lor fiind favorizată de umezeală și căldură. Astfel se explică frecvența mult mai mare a îmbolnăvirilor în mediul rural, mai ales în perioadele calde (vară, toamnă), fapt constatat de mulți autori [13, 14, 27].

Cu prilejul unor epidemii, bacteriile au fost izolate din apa diferitelor instalații: sisteme de climatizare a aerului [16], sisteme sanitare, aparate medicale. Stout și colab. (1982) au demonstrat larga răspîndire a *L. pneumophila* în apa potabilă dintr-un spital în care a apărut o epidemie de legioneloză [35]. Foy și colab. (1979) apreciază că incidența legionelozei în SUA este de 12 cazuri la 100 000 locuitori într-un an [15].

4.3. Fiziopatologie

Legioneloza se înregistrează mai frecvent la subiecții cu boli severe asociate, de exemplu cu bronhopneumopatie obstructivă cronică, afecțiuni renale, la pacienți supuși dializei sau transplantului renal, diabet zaharat, cancer, leucemie, ciroză hepatică, limfoame maligne, cardiopatii organice. Apariția legionelozei nosocomiale este favorizată de tratamentele cu agenți imunosupresivi. Tabagismul este recunoscut drept un factor de risc important în declanșarea bolii [13, 17, 41].

Boala a fost descrisă la toate grupele de vîrstă, dar riscul este net mai mare la subiecții de sex masculin de peste 50 de ani [13, 17, 24, 41].

Boala se transmite pe cale aeriferă, prin inhalarea unui inocul bacterian suficient de mare pentru a fi infectant. După inhalare, procesul pneumonic apare după 2 pînă la 10 zile (în medie incubația este de 7 zile). După pătrunderea *L. pneumophila* în alveolele pulmonare, ca prim mecanism de apărare intervin macrofagele alveolare. Horowitz (1985) a demonstrat că inițial membrana macrofagelor alveolare se înfășoară în spirală în jurul germenului și apoi printr-un mecanism necunoscut are loc procesul propriu-zis de fagocitoză (fagocitoză „în spirală"). La scurt timp vacuolele citoplasmatice din macrofagele alveolare conținătoare de germeni (fagozomi) se înconjoară mai întîi cu vezicule rezultate din liza membranei macrofagice, apoi apare o coroană de mitocondrii, înlocuită în următoarele 4 ore de una de ribozomi, care persistă încă 4 ore. După acest interval legionelele se multiplică intempestiv și distrug macrofagele alveolare. Digerarea intramacrofagică a bacteriilor este împiedicată și datorită blocării procesului de legare a fagozomului de lizozom, precum și menținerea în fagozom a unui *p*H de aproximativ 6,1, favorabil multiplicării germenilor [21]. Ca și în alte infecții cu germeni care parazitează celulele gazdei, și în cazul legionelozei producerea de anticorpi specifici nu reprezintă un mijloc eficient în lichidarea infecției. Producerea de γ-interferon de către limfocitele

sensibilizate pare să fie un mecanism mai eficient de apărare în cazul legionelozei. De aceea legioneloza trebuie tratată cu antibiotice, pentru a oferi organismului posibilitatea de a interveni prin sistemele de apărare imună în procesul de vindecare.

Blackmon și colab. (1978) au descris două tipuri histopatologice la decedații prin legioneloză :

— aspect de „pneumonie fibrinopurulentă acută", în care intraalveolar exudatul conține polimorfonucleare, macrofage, fibrină și detritusuri celulare. Procesul afectează și bronhiolele respiratorii ; structura pereților alveolari și a vaselor de sînge este indemnă ;

— aspect de „alveolită difuză acută", în care apar membrane hialine. Se apreciază că acest proces se întîlnește în formele tardive de boală [2]. Examenul macroscopic al țesutului pulmonar evidențiază congestie, dar nu hemoragie în parenchimul pulmonar (Winn și colab. 1979). Pleurezia serofibrinoasă sau fibrinopurulentă este relativ frecvent intîlnită [44].

Legioneloza apare fie sub formă de cazuri sporadice (mai frecvent), fie epidemic.

Infecția cu un anumit serotip de *L. pneumophila* conferă ulterior o oarecare protecție față de același serotip. Durată protecției este neprecizată. Infecția cu un alt serotip sau o altă specie rămîne *a priori* posibilă [8].

4.4. Manifestări clinice

Legioneloza debutează frecvent în mod progresiv cu : febră, frisoane repetate intense, hiperhidroză, cefalee, mialgii. După cîteva zile se adaugă : hipertermie (39-41°C), disociație între temperatură și puls în 50% din cazuri [8], alături de semne de pneumonie severă : tuse, inițial seacă, apoi rapid purulentă mai rar piosangvinolentă, dispnee progresivă, semne obiective de bloc pneumonic. Uneori pe anumite zone toracice se ascultă numai raluri sau roncusuri. Constatările la examenul fizic al aparatului respirator sînt cuprinse cîteodată în limite normale.

Fiind o boală sistemică, în aproape toate cazurile de legioneloză se constată multiple tulburări extrarespiratorii :

- *semne digestive* — grețuri, vărsături, dureri abdominale. Diareea este sugestivă pentru legioneloză, mai ales dacă are aspect holeriform [8]. Scaunul diareic nu conține sînge sau mucus ;
- *tulburări ale funcției hepatice* — se relevă uneori icter cutaneomucos ;
- *semne renale* — uneori se instalează insuficiență renală acută, frecvent tranzitorie, alteori prelungită și severă, necesitînd dializă extrarenală ;
- *semne psihice* — confuzie, halucinații și alte simptome neuropsihice pot mima chiar tabloul unei encefalopatii.

Tablourile clinice cele mai grave sînt : insuficiența respiratorie acută, insuficiența renală acută, colita holeriformă, șocul și exitusul.

Legioneloza fără pneumonie (febra de Pontiac) se caracterizează clinic doar prin apariția unui episod febril tranzitoriu cu evoluție benignă, însoțit de hiperhidroză, mialgii, cefalee și stare de curbatură.

În anchete epidemiologice s-a demonstrat prin seroconversie că există și forme de infecții cu *L. pneumophila* inaparente clinic.

4.5. Date paraclinice

Studiind aspectul radiologic la 35 pacienți suferind de legioneloză, Kirby și colab. (1979) au găsit în majoritatea cazurilor aspect de pneumonie lobară francă unilaterală, cel mai ades situată în lobii inferiori. La cîțiva bolnavi s-a întîlnit pleurezie parapneumonică. Uneori procesul pneumonic are tendința cîteva zile, chiar sub eritromicinoterapie, să se extindă, iar apoi să retrocedeze. La 8 bolnavi s-a constatat pneumonie bilaterală [23]. Alți autori (Lewin și colab. 1979 ; Valeyre și colab. 1981) au descris cîte un caz de legioneloză cu imagini pulmonare

cavitare, aspecte considerate că ar exprima o infecție bacteriană asociată [26, 41]. Carter și colab. (1981) au publicat un caz de legioneloză macronodulară care mima un cancer pulmonar metastatic, imagine rară, explicată și dovedită că a reprezentat un proces pneumonic surprins în stadiul de rezorbție [4].

La unii bolnavi de legioneloză se pot întîlni următoarele modificări patologice ale examenelor de laborator : leucocitoză moderată, uneori limfopenie, VSH accelerată, hiponatriemie [29], hipofosfatemie, hipertransaminazemie, hipoalbuminemie, hiperbilirubinemie, creșterea ureei și creatininei serice, hematurie, leucociturie, creșterea creatinfosfokinazei [11].

4.6. Diagnostic etiologic

Prin urmare, legioneloza se suspicionează în fața unui tablou de boală pulmonară febrilă severă, cu tuse, inițial seacă, asociată cu frisoane, diaree, confuzie, mai ales dacă analizele bacteriologice uzuale sînt negative [21]. Diagnosticul devine și mai probabil cînd după adminstrarea betalactaminelor procesul pneumonic nu retrocedează, în special la pacienții vîrstnici, imunodeprimați.

În prezent, diagnosticul etiologic al legionelozei se stabilește prin mai multe tehnici :

● *Imunofluorescența directă* (IFD), care reprezintă cea mai rapidă metodă de decelare a germenului, deoarece rezultatul se obține în aproximativ o oră de la prelevarea produselor patologice — secreții bronșice, sînge, lichid pleural etc. Sensibilitatea metodei variază între 30 și 70%, iar specificitatea este de 94% (Edelstein și colab., 1980). Imunofluorescența directă permite identificarea *L. pneumophila* și din culturi (rezultat mai tardiv).

● *Izolarea L. pneumophila din culturi* ale produselor patologice (secreții bronhoalveolare etc.) pe medii artificiale (CYE, BCYE) ; metoda este prețioasă pentru stabilirea în mod cert a diagnosticului, mai ales cînd imunofluorescența directă este neconcludentă. Dintre avantajele acestei metode subliniem rapiditatea sa relativă — pozitivitatea culturii se constată uneori în cîteva zile — și faptul că permite efectuarea antibiogramei. Sensibilitatea metodei în seria studiată de Edelstein și colab. (1980) a fost găsită de 65% [12], iar în cea studiată de Dournon și colab. (1983) de 62% [10]. Într-un amplu studiu pe 1 005 cazuri de legioneloză publicat de England și colab. (1981), sensibilitatea metodei culturilor de *Legionella* apreciată prin aplicarea directă a imunofluorescenței a fost de 45% [14]. Specificitatea metodei este maximă. De aceea cultura pozitivă este un argument major în susținerea diagnosticului de legioneloză-boală.

● *Decelarea anticorpilor serici antilegionela* se realizează prin tehnica imunofluorescenței indirecte folosind antigenul Taylor. Acesta s-a obținut din specii de *Legonella* cultivate pe ou embrionat și omorîte prin căldură [37]. Un titru de anticorpi egal sau mai mare de 1/16, chiar în faza precoce de boală, poate orienta în mod decisiv diagnosticul spre legioneloză. Titruri superioare de anticorpi apar însă în săptămînile următoare debutului, astfel încît investigația serologică are o valoare mare în diagnosticul retrospectiv. Astfel, o creștere a titrurilor de anticorpi de cel puțin 4 ori sau chiar un titru unic 1/256 confirmă diagnosticul.

Uneori, anticorpii antilegionela nu apar, mai ales la subiecții imunodeprimați. În lotul studiat de Edelstein și colab., sensibilitatea și specificitatea acestei tehnici a fost de 75% [12].

Seroconversia este deosebit de utilă în cercetările efectuate în cazul unor epidemii de legioneloză [16, 35].

Într-un studiu efectuat, în anul 1979, asupra bolnavilor suferind de legioneloză și de pneumonie cu *Mycoplasma pneumoniae*, Grady și Gilfillan au constatat slaba posibilitate de a diferenția prin teste serologice cele două boli [17]. Taylor și colab. [37], respectiv Dournon și colab. [9], folosind antigenul Taylor, au dovedit că în cele două afecțiuni nu există suprapunere serologică.

În prezent s-au introdus și alte tehnici de diagnostic etiologic rapid, ca de exemplu : decelarea anticorpilor

specifici prin microaglutinare [19], găsirea antigenelor bacteriene solubile prin ELISA *(enzyme-linked immunosorbent assay)* [1 și RIA *(radioimmunoassay)* [25].

4.7. **Terapie etiotropă**

În tratamentul legionelozei antibioticul de elecție folosit este Eritromicina, în doză zilnică de 2 g, repartizată în 4 prize, pe o durată de minimum 14 zile ; Kirby și colab. (1978) recomandă ca durata eritromicinoterapiei să depășească 21 zile. În formele severe medicamentul va fi administrat parenteral, iar doza zilnică poate fi de maximum 4 g. În cazurile grave se obișnuiește ca Eritromicinei să i se adauge Rifampicina. Dacă Eritromicina nu poate fi administrată se poate folosi Doxycyline.

Eritromicina s-a dovedit eficace și în vindecarea legionelozelor cu alte specii, de exemplu cu *L. micdadei* [43].

Trebuie subliniat că Eritromicina are acțiune curativă și în unele din așa-numitele pneumonii bacteriene „atipice" (febra Q, pneumonia cu *M. pneumoniae* sau *chlamidii)* și este aproape sigur că în practică unele dintre acestea vindecate cu Eritromicină să fi fost de fapt legioneloze nesuspectate.

În mod practic, un tablou clinic sugestiv pentru legioneloză — chiar în absența confirmării etiologiei, mai ales dacă investigațiile bacteriologice uzuale sînt neconcludente— trebuie să constituie un argument major în instituirea de urgență a terapiei cu Eritromicină, deoarece, după cum s-a arătat, prognosticul bolii se corelează cu precocitatea administrării antibioticului.

Explicația eficienței terapeutice deosebite a Eritromicinei, respectiv a Rifampicinei, rezidă din faptul că acestea au efect bactericid asupra germenilor extracelulari, iar după pătrunderea antibioticelor în macrofage împiedică multiplicarea intracelulară a legionelelor. În acest mod mecanismele de apărare celulară imună ale gazdei au suficient răgaz ca să intervină și să lichideze infecția [21]. Fără antibiotice sistemul imun rămîne uneori inoperant și de aceea cazurile severe de legioneloză evoluează de obicei spre exitus.

Pneumoniile polimicrobiene — sugerate mai ales de apariția radiologică a imaginilor cavitare pulmonare și precizate cîteodată de examenele microbiologice — vor fi tratate cu Eritromicină, căreia, în funcție de situația clinică, i se va asocia un alt antibiotic (β-lactamine, aminoglicozide etc.).

4.8. **Evoluție și prognostic**

Sub tratament cele mai multe cazuri se vindecă fără sechele.

Prognosticul nefavorabil este în mare parte datorat bolilor asociate și factorilor de risc amintiți pe care îi prezintă bolnavii cu legioneloză. În ampla serie a lui England și colab. [14] letalitatea a fost de 19%.

Fibroza pulmonară și unele tulburări neurologice (tremurături), sînt sechele care pot să se constate în unele cazuri recuperate de legioneloză. Alteori se constată doar alterări reziduale ale difuziei gazelor prin membrana alveolocapilară.

Fibroza pulmonară a fost constatată și necropsic [20, 41].

4.9. **Profilaxie**

Combaterea factorilor de risc a bolilor imunodeprimante (profilaxie primară), precum și recunoașterea cît mai precoce a legionelozei (profilaxie secundară) reprezintă condiții esențiale de reducere și tratare cît mai corectă a bolii, evitînd apariția complicațiilor, a sechelelor după depășirea perioadei de boală acută, precum și a deceselor. De asemenea, legioneloza fiind frecvent o boală infecțioasă severă nosocomială, respectarea normelor privind prevenirea și combaterea infecțiilor intraspitalicești

va conduce la diminuarea incidenţei afecţiunii. Sterilizarea apei din diferite instalaţii va reduce numărul de focare epidemice de legioneloză datorate vaporilor de apă contaminaţi.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BERDAL, B. P. ; FARSHY, C. E. ; FEELEY, J. C., *Detection of Legionella pneumophila antigen in urine by enzyme-linked immuno-specific assay,* J. Clin. Microbiol., 1979, *9,* 579.
2. BLACKMON, J. A. ; HICKLIN, M. D. ; CHANDLER, F. W., *Legionnaires'disease. Pathological and historical aspects of a „new“ disease,* Arch. Path. Lab. Med., 1978, *102,* 337.
3. BRENNER, D. J. ; STEIGERWALT, A. G. ; Mc. DADE, J. E., *Classification of the Legionnaire'disease bacterium : Legionella pneumophila, genus novum, species nova, of the family Legionellaceae, familia nova,* Ann. Intern. Med., 1979, *90,* 656.
4. CARTER, J. B. ; WOLTER, R. C. ; ANGRES, G. ; SALTZMAN P., *Nodular Legionnaires'disease,* Amer. J. Roentgenol., 1981, *137, 3,* 612.
5. CERRINA, J. ; SIMONEAU, G. ; AURENGO, A. ; PETIT-PRETZ, P. ; LEBRUN, L. ; DE MANEVILLE, L. ; BORNSTEIN, N. ; FLEURETTE, J. ; DUROUX, P., *À propos d'un cas autochtone de maladie des légionaires,* Rev. fran. Mal. Resp., 1980, *8,* 185.
6. Mc. DADE, J. E. ; SHEPARD, C. C. ; FRASER, D. W. ; TSAI, T. R. ; REDUS, M. A. ; DOWDLE, W. R., *Legionnaires disease. Isolation of the bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease,* New Engl. J. Med., 1977, *297,* 1197.
7. DELMEE, M. ; REYNAERT, M. ; MICHEL, L. ; ALEXANDRE, G. ; WAUTERS, G., *A Legionella pneumophila serogroup 1 isolated from a fatal case of Legionnaires'disease,* Acta Clin. Belg., 1981, *36, 5,* 262.
8. DOURNON, E., *La maladie des légionnaires,* Concours méd., 1981, *103, 42,* 6803.
9. DOURNON, E. ; BROUNOD, M. ; VEZINET, F., *Maladie des légionnaires. Absence de taux positifs de la réaction de l'immunofluorescence indirecte au cours des infections a Mycoplasma pneumoniae,* Nouv. Presse méd., 1980, *41,* 3098.
10. DOURNON, E. ; BURE, A. ; DESPLACEL, N. ; MEYOHAS, M. C. ; CHRISTOL, D., *Le diagnostic biologique de la maladie des légionnaires en 1983,* Méd. et Hyg. (Genève), 1983, *41,* 1510.

11. DOUVIER, J. J. ; VERGERET, J. ; TAYTARD, A. ; FRÉOUR, P., *Maladie des légionnaires et créatine-phosphokinase,* Sém. Hóp., 1982, *58, 8,* 471.
12. EDELSTEIN, P. H. ; MEYER, R. D. ; FINEGOLD, S. M., *Laboratory diagnosis of Legionnaires'disease,* Amer. Rev. Resp. Dis., 1980, *121,* 317.
13. ENGLAND, A. C. ; FRASER, D. W., *Sporadic and epidemic nosocomial legionellosis in the United States. Epidemiologic features,* Amer. J. Med., 1981, *70,* 3, 707.
14. ENGLAND, A. C. ; FRASER, D. W. ; PLIKAYTIS, B. D. ; TSAI, T. F. ; STORCH, G. ; BROOME, C. V., *Sporadic legionellosis in the United States. The first thousand cases,* Ann. Inter. Med., 1981, *94, 2,* 164.
15. FOY, H. M. ; BROOME, C. V. ; HAYES, P.S. ; ALLAN, I. ; COONEY, M. C. TOBE, R., *Legionnaires' disease in a prepaid medical care group in Settle 1963-1975,* Lancet, 1979, *1,* 767.
16. FRASER, D. W. ; TSAI, T. R. ; ORENSTEIN, W. ; PARKIN, W. E. ; BEECHAM, H. J. ; SHARRAR, R. G. ; HARRIS, J. ; MALLISON, G. F. ; MARTIN, S. M. ; Mc. DADE, J. E. ; SHEPARD, C. C. ; BRACHMAN, P. S., *Legionaires' disease : description of an epidemic of pneumonia,* New Engl. J. Med., 1977, *297,* 1189.
17. GRADY, G. F. ; GILFILLAN, R. F., *Relation of Mycoplasma pneumoniae seroreactivity, immuno-supression and chronic disease to Legionnaires' disease,* Ann. Intern. Med. 1979, *90,* 607.
18. HALEY, C. E. ; COHEN, M. L. ; HALTER, J. ; MEYER, R. D., *Nosocomial Legionnaires' disease : A continuing common-source epidemic at Wadsworth Medical Center,* Ann. Intern. Med., 1979, *90,* 583.
19. HARRISON, T. G. ; TAYLOR, A. G., *A rapid micro-agglutination test for the diagnosis of Legionella pneumophila (serogroup 1) infection,* J. Clin. Pathol., 1982, *35,* 1023.
20. HERNANDEZ, F. J. ; KIRBY, B. D. ; STANLEY, TH. M. ; EDELSTEIN, P. H., *Legionnaires' disease : post mortem pathologic fidings of 20 cases,* Amer. J. Clin. Pathol., 1980, *73,* 488.
21. HOROWITZ, M. A., *Immunobiologie de Legionella pneumophila.* Méd. et Hyg. (Genève), 1985, *43,* 2065.
22. ISPAS, L. T. ; POPESCU, C. M. *Legioneloza,* Pneumoftiziologia, 1984, 33, *4,* 289.
23. KIRBY, B. D. ; PECK, H. ; MEYER, R. D., *Radiographic features of Legionnaires'disease,* Chest., 1979, *76,* 562.
24. KIRBY, B. D. ; SNIDER, K. M. ; MEYER, R. D. ; FINEGOLD, S. M., *Legionnaires'disease ; clinical features of 24 cases,* Ann. Intern. Med., 1979, *89,* 297.
25. KOHLER, R. B. ; ZIMMERMANN, S. E. ; WILSON, E. ; ALLEN, S. D. ; EDELSTEIN, P. H. ; WHEAM, L. J. ; WHITE, A., *Rapid radioimunoassay diagnosis of Legionnaires' di-*

sease. *Detection and partial characterization of urinary antigen*, Ann. Intern. Med., 1981, 94, 5, 602.
26. LEWIN, S. ; BRETTMAN, L. R. ; GOLDSTEIN, E. J. C. ; HOLZMAN, R. S. ; DEVILA, H. TAUBMAN, F. ; SIERA, M. F. ; EDELSTEIN, P. H., *Legionnaires'disease : A cause of severe abscess-forming pneumonia*, Amer. J. Med., 1979, 67, 339.
27. LODE, H. ; SCHÄFER, H. ; BUCKDERSCHEL, G., *Legionärskrankheit : prospektive studie zur haufigkeit, klinik und prognose*, Dtsch. med. Wschr., 1982, *107*, 9, 326.
28. MARSHALL, W. ; FOSIER, R. S. WINN, W., *Legionnaires'disease in renal transplant*, Amer. J. Surg., 1981, *1941*, 423.
29. MILLER, A. C., *Hyponatremia in Legionnaires'disease*, Brit. Med. J., 1982, *284, 6315*, 558.
30. PASCULLE, A. W. ; MYEROWITZ, R. L. ; RINALDO, C. R., *New bacterial agent of pneumonia isolated from renal-transplant recipients*, Lancet, 1979, *2*, 58.
31. RABDIL, O. S. ; MASLOWSKAIA, G. I., *Boala legionarilor*, Klin. Med. (Mosk.), 1982, 60, 2, 14.
32. RAHDOLPH, K. A. ; BECKMAN, J. E., *Legionnaires'disease presenting with empyema*, Chest, 1979, 75, 404.
33. ROGERS, B. H. ; DONOWITZ, G. R. WALKER, G. K. ; HARDING, S. A. ; SANDE, M. A., *Opportunistic pneumonia*, New Engl. J. Med. 1979, *302*, 956.
34. ROŞCA, TATIANA, *Legioneloza (pneumonia veteranilor)*, Medicina Internă, 1980, *4*, 301.
35. STOUT, J. ; YU, V. L. ; VICKERS, R. M. ; ZURAVLEFF, V. ; BEST, M. ; BROWN, A. ; YEF, R. B. ; WADOWSKY, R., *Ubiquitousness of Legionella pneumophila in the water supply of a hospital with endemic Legionnaires'disease*, New Engl. J. Med., 1982, *306*, *8*, 466.
36. STURM R. STANECK, J. L. ; MYERS, J. P. ; WILKINSON, H. W., COTTRILL, C. M. ; TOWBIN, R. B., *Pediatric Legionnaires'disease. Diagnosis by direct immunofluorescent staining of sputum*, Pediatrics, 1981, *68*, *4*, 539.
37. TAYLOR, A. G. ; HARRISON, T. G. ; ANDREWS, B. E. ; SILLIS, M., *Serological differentiation of Legionnaires'disease and Mycoplasma pneumoniae*, Lancet, 1980, *1*, 764.
38. TAYLOR, A. G. ; HARRISON, T. C. ; DIGHERO, M. W. ; BRADSTREET C.M.P., *False positive reactions in the indirect fluorescent antibody test for Legionnaires' disease eliminated by use of a formolised yolk sac antigen*. Ann. Intern. Med., 1979, *90*, 686.
39. THORNSBERRY, C. ; BAKER, C. N. KIRVEN, L. A., *In vitro activity of antimicrobial agents on Legionnaires'disease bacterium*, Antimicrob. Agents Chemother., 1978, *13*, 78.
40. TOMESCU, I. ; PĂUN. L., *Pneumonia determinată de Legionella pneumophila. Consideraţii generale şi prezentarea unui caz clinic probabil*, Medicina internă, 1981, 1, 3, 277.

41. VALEYRE, D. ; DOURNON, E. ; JEANTILIS, V. ; KEMENY, J. L. ; BLIN, F. ; BATTESTI, J. P., *Maladie des Légionnaires. À propos de 3 cas dans la banlieue nord de Paris*, Rev. franç. Mal. Resp., 1981, *9*, 221.
42. VOICULESCU, M., *Boli infecţioase*, ediţia a III-a, Editura Medicală, Bucureşti, 1981, 331.
43. WING, E. J. ; SCHAFER, F. J. ; PASCULLE, A. W., *Successful treatment of Legionella micdadei (Pittsburg pneumonia agent) pneumonia with Erytromycin*, Amer. J. Med., 1981, *71*, *5*, 836.
44. WINN, Jr. W. C. ; GALVIN, F. L. ; PERL, D. P. ; KELLER, Z. L. ; ANDREZ, P. L. ; BROWN, T. M. ; COFEN, C. M. ; SEUSECQUA, J. E. ; ROMAN, L. N. ; CARIGHEAD, J. E., *Macroscopic pathology fo the lungs in Legionnaires'disease*, Ann. Intern. Med., 1979, *90*, 548.
45. * * *, *La légionellose en Angleterre*, Méd. et Hyg. (Genève), 1983, *41*, 3216.

CAPITOLUL 5

PNEUMONIILE CU BACTERII ANAEROBE

Infecțiile pulmonare anaerobe sînt aproape întotdeauna determinate de mai multe specii de bacterii, asociate frecvent cu germeni aerobi. Formele clinicoradiologice sub care apar aceste infecții sînt pneumonia, pneumonia necrozantă și abcesul pulmonar. Fiecare din aceste entități se poate însoți de empiem pleural.

5.1. Etiologie

Cu toate că rolul florei anaerobe în etiologia unor infecții pleuropulmonare a fost evidențiat încă din anul 1904 de către Guillemot, interesul clinic privind această patologie a fost relansat abia în anul 1972, respectiv 1974, prin cercetările lui Bartlett și Finegold [1, 2]. Acești autori au studiat o serie de 143 de pacienți suferind de infecții pleuropulmonare anaerobe. Studiile bacteriologice la acești bolnavi au dovedit că flora izolată era polimicrobiană, asociind frecvent cîteva specii anaerobe cu unul sau mai mulți germeni aerobi. Astfel, în abcesele pulmonare au găsit în medie 3 specii bacteriene pe caz ; raportul a fost de 4 specii anaerobe la una aerobă ; flora exclusiv anaerobă a fost întîlnită în 58% din aceste cazuri. În cele 45 cazuri de abces pulmonar izolările predominante de anaerobi au fost următoarele : streptococi micro-

aerofili la 20, *Fusobacterium nucleatum* la 19, *Bacteroides melaninogenicus* la 18 și *Bacteroides fragilis* la 9. În 44 cazuri de pneumonii neabcedate, în ordinea prevalenței s-au izolat : peptostreptococi, *B. melaninogenicus, F. nucleatum, Peptococcus, B. fragilis, B. oralis* și *Clostridium.* La 28 pacienți cu pneumonii necrozante, respectiv 46 cu empieme pleurale aproape în exclusivitate secundare procesului parenchimatos, izolările predominante de anaerobi și/sau aerobi au fost similare cu cele găsite în abcesele pulmonare. Bacteriile aerobe mai frecvent întîlnite la această serie de bolnavi au fost : *Staphilococcus aureus, Streptococcus pneumoniae,* alți streptococi, *Klebsiella, E. coli, Proteus, Haemophilus influenzae și Pseudomonas aeruginosa* [2].

Numărul impresionant de tulpini bacteriene anaerobe implicate în patologia pulmonară ne împiedică să detaliem întreaga problematică privind microbiologia acestor germeni. În subcapitolele care urmează clinicianul va găsi totuși elementele strict necesare pentru formularea diagnosticului etiologic, condiție indispensabilă pentru reușita terapiei cu antibiotice.

5.2. Date epidemiologice

În Tabelul nr. 14 sînt prezentate suprafețele cutaneo-mucoase unde se întîlnesc bacteriile anaerobe la subiectul normal [36].

5.3. Fiziopatologie

Din Tabelul nr. 14 se observă că în cavitatea bucală și căile aerifere superioare se află ca floră normală aproape toate genurile de bacterii anaerobe în asociere frecventă cu multiple specii de germeni aerobi în raportul de 10^7 bacterii aerobe și 10^8 anaerobe/ml secreții orofaringiene. Germenii anaerobi se întîlnesc cu precădere în

Tabelul nr. 14

BACTERIILE ANAEROBE FRECVENT ÎNTÎLNITE CA FLORĂ NORMALĂ [36]

Bacterii	Cavitate bucală	Căi aerifere superioare	Intestin	Piele	Uretră	Vagin
Actinomyces	+	+				
Bacteroides	+	+	+		+	+
Bifidobacterium	+		+			+
Clostridium			+			
Eubacterium	+					
Fusobacterium	+	+	+		+	
Coci Gram-pozitivi	+	+	+	+		+
Lactobacillus	+		+			+
Propiobacterium		+		+		+
Veillonella	+	+	+			+

criptele amigdalelor și la rădăcinile dinților, adică în sedii în care se creează mediu anaerob [28]. Se subînțelege că în infecțiile gingivale, dentare, sinusale etc. densitatea anaerobilor crește. Aceste constatări explică de ce mecanismul principal de producere a pneumoniilor sau abceselor pulmonare anaerobe este constituit de aspirarea germenilor din orofaringe. După realizarea procesului pneumonic, în absența antibioterapiei adecvate, apar relativ rapid necroze intraparenchimatoase vizualizate radiologic doar după evacuarea prin bronșiile de drenaj a materialului de necroză. Abcedările se produc datorită faptului că bacteriile anaerobe secretă toxine, precum și o mare varietate de enzime extracelulare — hialuronidază, fibrinolizină, heparinază, colagenază, elastază, lecitinază, dezoxiribonuclează, neuraminidază, glicuronidază, condroitinsulfatază, lizozim, beta-lactamaze, catalază, peroxidază, superoxiddismutaze [36]. Virulența acestor microorganisme este conferită și de alte caracteristici morfofuncționale. Astfel, *Bacteroides fragilis* conține un polizaharid capsular cu rol dovedit în producerea abceselor, iar *Fusobacterium necroforum* are capacitatea de a se fixa și altera macrofagele din diferite organe [16], inclusiv din plămîni. Dacă abcedarea este unică, apare tabloul clinico-radiologic al abcesului pulmonar, iar dacă este multiplă, cel de pneumonie necrozantă, fiecare dintre aceste afecțiuni putînd fi secondate de empiem pleural anaerob, datorită propagării germenilor pe căile limfatice. Fistula bronhopleurală este o complicație de temut. Cîteodată diseminarea pe cale hematogenă a bacteriilor poate determina metastaze septice extrarespiratorii — meningeene, cerebrale etc.

Germenii anaerobi din intestin și aparatul urogenital (Tabelul nr. 14) produc uneori infecții severe după intervenții chirurgicale abdominale, urogenitale, infecții pelvice sau pelviperitoneale *post-abortum, post-partum*, care pot genera septicemii cu coafectări multiple, inclusiv pleuropulmonare. Gama extrem de largă de agenți bacterieni ai infecțiilor *post-abortum* și *post-partum* a fost relevată într-o amplă cercetare recentă [8].

Gravitatea abceselor pulmonare, dar mai ales a pneumoniilor necrozante anaerobe este sporită și de prezența frecventă a florei aerobe patogene (enterobacteriacee, piocianici, stafilococi etc.).

Dintre factorii principali enunțați de Gorbach [23] care contribuie la realizarea infecțiilor mixte de mare severitate amintim :

- **Factorii de creștere.** Studii experimentale la animale au dovedit că o tulpină bacteriană aerobă asociată alteia anaerobe îi sporește celei de a doua patogenitatea sau acționează concomitent sinergic în producerea procesului infecțios mixt.
- **Efectul „de cascadă".** Tot pe animalele de experiență s-a arătat că după injectarea în cavitatea peritoneală a două tulpini microbiene (un coliform plus *Bacteroides fragilis*) apar precoce peritonită, bacteriemie și exitus, datorită bacteriei aerobe, iar tardiv, abces local cu germenele anaerob.

• **Abcesul ca „mediu de protecție al germenilor".** Grosimea mare, dar mai ales vascularizația slabă a peretelui unui abces împiedică pătrunderea oxigenului și antibioticelor în focarul infecțios, astfel că bacteriile anaerobe se pot multiplica în condiții optime. Pe de altă parte, procesele de fermentație intraabcesuale conduc la distrugerea unor germeni și prin aceasta se eliberează enzime inactivatoare de aminoglicozide, iar unele bacterii anaerobe și aerobe secretă β-lactamaze. Aceste elemente explică în parte dificultățile terapiei cu antibiotice a acestor infecții mixte.

• **Afectarea sistemului de apărare imună.** Cercetările experimentale au dovedit și faptul că unele specii de anaerobi, ca de exemplu *Bacteroides fragilis* și *Bacteroides melaninogenicus*, sînt mai rezistente la fagocitoză decît unii coliformi și că tulpinile necapsulate de *Bactercides fragilis* sînt mult mai puțin rezistente la fagocitoza realizată de polimorfonuclearele neutrofile decît formele capsulate.

5.4. Manifestări clinice

Unii factori care favorizează apariția infecțiilor pleuropulmonare anaerobe (pneumonia neabcedată, pneumonia necrozantă și abcesul pulmonar) sînt prezentați în Tabelul nr. 15.

• **Pneumonia cu anaerobi neabcedată.** Exceptînd cazurile de pneumonii care evoluează în cadrul unor septicemii cu bacterii anaerobe, acestea nu sînt suspectate de obicei clinic, întrucît expectorația este de regulă nefetidă sau lipsește. Etiologia anaerobă a pneumoniilor neabcedate „primare" poate fi totuși bănuită dacă se evidențiază anamnestic un factor cert de aspirație endogenă recentă, precum alterarea stării de conștiență ori disfagia [4]. În imensa majoritate a cazurilor aceste procese pneumonice rămîn fără diagnostic etiologic, deoarece

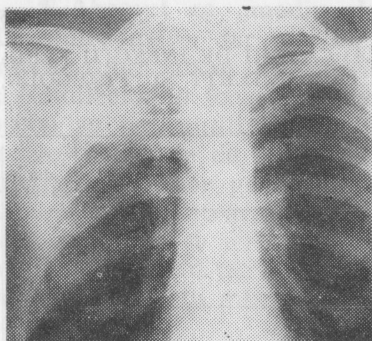
Tabelul nr. 15

FACTORII PREDISPOZANȚI ÎN 143 CAZURI DE INFECȚII PLEUROPULMONARE ANAEROBE (DUPĂ BARTLETT ȘI FINEGOLD, 1974, MODIFICAT).

Condiții	Număr de cazuri	% din cazuri
Dentiția (evaluată la 87 pacienți)		
— parodontopatie	53	
— gingivită	1	
Suspiciune de aspirație		
— alterarea conștienței	104	72
• alcoolism	43	
• accident vascular cerebral	12	
• intoxicații	11	
• anestezie generală	9	
• alte cauze	25	
— disfagie		
• boală esofagiană	5	
• cauză neurologică	10	
— ocluzie intestinală	6	
Boli pulmonare	29	20
• cancer bronșic	12	
• bronșiectazii	9	
• suspiciune de infarct pulmonar	7	
• tuberculoză	1	
Supurație intraabdominală (abces subfrenic)	8	6
Condiții supraadăugate neprecizate	15	10

frecvent se vindecă cu antibiotice instituite în mod empiric (Penicilină, Eritromicină etc.). În caz de eșec al antibioterapiei administrate evoluția este înspre uni sau poliabcedare.

• **Pneumonia necrozantă** poate fi suspectată clinic, îndeosebi prin prezența bronhoreei fetide, însă numai examenul radiologic permite vizualizarea ariilor de necroză, cavernelor, precum și extinderea acestor leziuni ; totodată



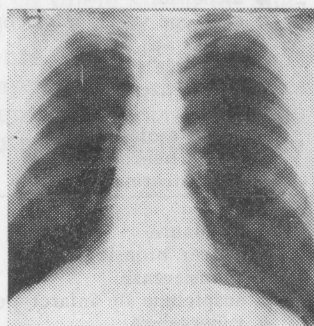
a

Fig. 6. Pneumonie necrozantă lob superior drept:

a — aspect radiografic la internare; *b* — același aspect mai bine relevat tomografic; *c* — aspect radiografic la externare.



b

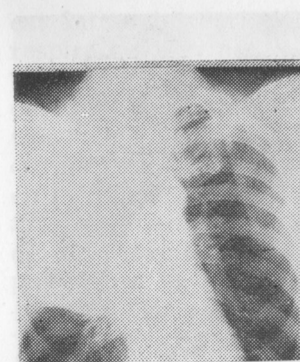


c

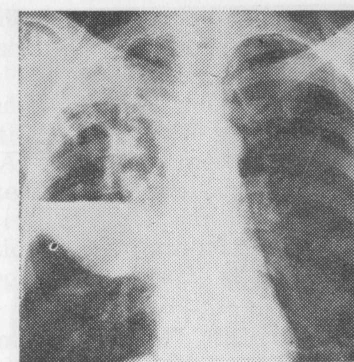
examenul radiologic permite și diferențierea pneumoniei necrozante de abcesul pulmonar.

Cel mai adesea tabloul clinic este de pneumonie subacută. Existența factorilor de risc și expectorația fetidă îl îndreaptă pe clinician spre suspectarea etiologiei anaerobe a procesului pneumonic.

Cîteodată boala debutează și evoluează cu stare toxică, febră înaltă, frisoane repetate, bronhoree fetidă, semne de insuficiență pulmonară progresivă și exitus. Ispas și colab. (1985) au publicat 3 cazuri de adulți cu pneumonii necrozante bacteriene mixte severe vindecate prin tratament medical [25], cărora li se prezintă imaginile radiografice în figurile 6÷8.



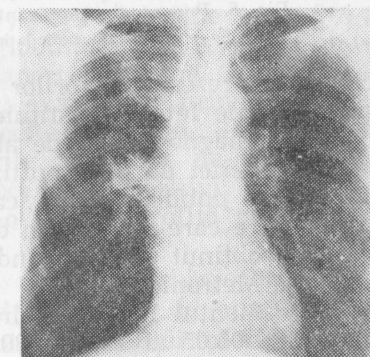
a



b

Fig. 7. Pneumonie necrozantă lob superior drept:

a — bloc negru pneumonic; *b* — abces pulmonar gigant parțial evacuat ce dă o imagine hidroaerică; *c* — aspectul radiografic după vindecarea clinică, în care se relevă cîteva leziuni fibroase sechelare.



c

● **Abcesul pulmonar.** Boala debutează în mod insidios cu : febră moderată, expectorație fetidă în cantități variabile, dureri toracice, dispnee ușoară, hiperhidroză nocturnă, scăderea în greutate, tegumente palide. Cu aproximație abcedarea se produce după 12 zile de evoluție a procesului pneumonic netratat etiotrop [2]. Prezența semnelor stetacustice (suflul cavernos, raluri diferite) este condiționată de topografia și dimensiunile abcesului. Cel mai adesea examenul obiectiv al toracelui oferă date nesugestive pentru existența abcesului pulmonar ori este cuprins în limite normale. Ca și în cazul pneumoniei ne-

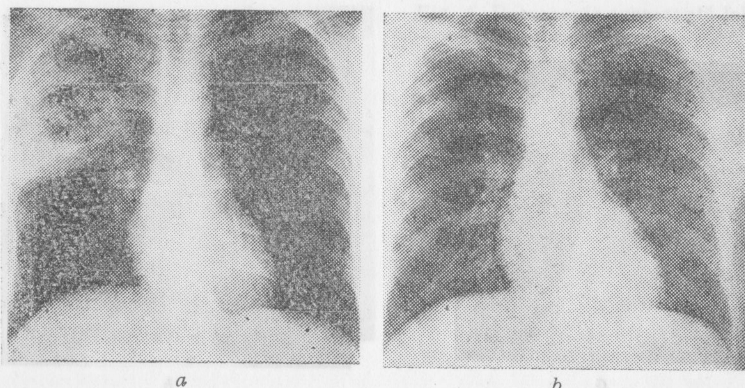


Fig. 8. Pneumonie necrozantă a lobului superior drept:
a — aspect radiografic la internare; *b* — la externare.

crozante, prezența factorilor predispozanți și bronhoreea sau vomicile fetide constituie elemente sugestive pentru bănuirea diagnosticului de abces pulmonar anaerob. Colectivul secției de pneumoftiziologie din Spitalul Militar Central a publicat patru cazuri de abcese pulmonare [26], dintre care prezentăm doar două ; vindecarea acestora s-a obținut administrînd ca medicație unică antiinfecțioasă Metronidazol.

— Pacientul R. I., în vîrstă de 19 ani, a fost internat între 05.05 și 16.06.1980. Simptomele la internare : subfebrilitate și expectorație purulentă fetidă discretă, apărute cu 10 zile înainte de internare. Examenul clinic obiectiv nu a relevat manifestări patologice. Studiul bacteriologic al sputei a relevat pe frotiu frecvenți germeni Gram-pozitivi și rari bacili Gram-negativi, iar în culturi s-a dezvoltat o floră saprofită nesemnificativă. Radiologic parahilar dreapta s-a decelat o imagine hidroaerică (3/2 cm) cu perete gros. După 5 zile de tratament cu Metronidazol (750 mg la 12 ore, *per os*) simptomele au dispărut, iar după încă 5 zile terapia s-a sistat pacientul fiind considerat vindecat. La externare radiologic persista o cavernă mică, cu diametrul de 1 cm și perete subțire.

— Pacientul B. V., în vîrstă de 36 de ani, fumător și alcoolic, cu domiciliul în mediul rural, muncitor necalificat într-o întreprindere în care nu este expus la noxe respiratorii, avînd ca boli asociate hepatită cronică și bronșită cronică, s-a internat în secția noastră în ziua de 03.08.1983. Motivele internării au fost : febră, expectorație purulentă fetidă în cantitate redusă (50 ml/24 ore), dureri în hemitoracele stîng. Aceste simptome apăruseră cu o lună înainte, inițial fruste, apoi tot mai accentuate. Starea generală la internare era alterată, iar examenul obiectiv a relevat raluri bronșice rare în ambele cîmpuri pulmonare și hepatosplenomegalie moderată.

Examenele de laborator : hemograma — normală ; VSH — 30—64 mm, reacție timol — 10 uML ; bilirubinemie — 0,8 mg/dl ; TGP — 9 u.i. ; antigen HBs — absent ; electroforeza proteinelor serice : proteine totale — 7,2 g/dl ; albumine — 44,7% ; α-1-globuline — 4,9% ; α-2-globuline — 10,9% ; β-globuline — 11% ; γ-globuline — 28,5% (2,05 g/dl) ; raport albumine/globuline — 0,81 ; glicemie — 119 mg/dl ; examen de urină — urme de albumină, hematii și leucocite frecvente ; 3 uroculturi pentru germeni piogeni sterile. Examene de spută : pe frotiu s-au relevat numai coci Gram-pozitivi în lanțuri, iar în cultură s-a dezvoltat o floră saprofită nesemnificativă.

Radiologic s-a vizualizat o imagine hidroaerică rotundă cu perete gros, avînd diametrul de aproximativ 5 cm, situată în segmentul apical al lobului inferior stîng.

S-a inițiat tratament cu Metronidazol (1,5 g la 12 ore, *per os*). După 3 zile a devenit afebril, iar după alte 2 zile expectorația a cedat. Considerîndu-se abcesul vindecat, metronidazolterapia s-a sistat după 16 zile ; din punct de vedere al afecțiunii hepatice era ușor agravat, deoarece i-a apărut o discretă citoliză hepatocitară (TGP — 26 u.i). La externare (01.09.1983) pacientul avea starea generală bună, stetacustic pulmonar normalizat, iar hepatosplenomegalia era staționară. Hemograma — normală ; VSH — 22-55 mm ; timol — 14 uML ; bilirubinemie — 0,4 mg/dl ; TGP — 22 u.i. ; electroforeza : proteine totale serice — 6.7 g/dl ; albumine — 45,9% ; α-1-globuline — 3,9% ;

α-2-globuline — 8,8%; β-globuline — 10,4%; γ-globuline — 31% (2,08 g/dl); raport albumine/globuline — 0,85.

Radiotomografiile au arătat doar o mică opacitate omogenă neprecis conturată, cu diametrul de 1,5 cm, situată în segmentul apical al lobului inferior stîng.

5.5. Date paraclinice

Aspectul de pneumonie neabcedată (de aspirație) se constată cu precădere în segmentele posterioare ale lobilor superiori (mai ales în dreapta), în segmentele apical inferioare și bazale ale lobilor inferiori. În pneumoniile necrozante, în zonele de opacitate pneumonică, frecvent multisegmentară sau multilobară, se constată numeroase imagini mici cavitare sau hidroaerice cu dinamică radiologică vie. Decelarea unei cavități cu diametrul mai mare de 2 cm se consideră că reprezintă abcesul pulmonar. În faza acută pereții abceselor sînt mai groși, apoi progresiv, sub tratament adecvat, aceștia se subțiază și intensitatea lor crește ca expresie a proceselor de fibroză. De obicei cavitățile se micșorează, uneori pînă la dispariție. Vizualizarea aspectului de opacitate „lichidiană" suspicionează existența epanșamentului pleural, care trebuie obligatoriu confirmat prin puncția pleurală.

În aceste boli infecțioase se constată de regulă leucocitoză și anemie.

În concluzie „cheile diagnostice" care sugerează clinicianului etiologia anaerobă a unei infecții pleuropulmonare numai pe baza datelor clinice și radiologice sînt [2]:

— condiții favorizante de aspirație endogenă a germenilor;

— aspect de boală pulmonară infecțioasă subacută sau cronică;

— miros fetid al secrețiilor traheobronșice expectorate;

— apariție de abcese pulmonare sau empiem masiv.

5.6. Diagnostic etiologic

Tehnica de realizare a anaerobiozei în Institutul Cantacuzino București este cea a pirogalolului alcalin, care are la bază metoda descrisă de Buchner în 1888 [8]. Cercetătorii români au adus inovația de a înlocui prepararea extemporanee a amestecului reducător; în acest fel s-au preparat medii de cultură pe scară semiindustrială ce se pot livra spitalelor interesate [8].

Fiindcă bacteriile anaerobe colonizează în mod normal orofaringele (Tabelul nr. 14), rezultatele culturilor din sputa expectorantă sau din aspiratul bronșic sînt neconcludente. Frotiurile colorate Gram din aceste produse patologice au o oarecare valoare diagnostică orientativă dacă tabloul clinicoradiologic sugerează infecția pleuropulmonară anaerobă. Certitudinea diagnostică o conferă cercetarea microbiologică prin culturi a produselor patologice necontaminate și anume: sîngele (hemoculturile rareori pozitive), lichidul pleural, precum și secrețiile traheobronșice recoltate prin puncție transtraheală [5] sau pulmonară ori prin fibroscopie protejată [48]. Aceste metode invazive (îndeosebi puncția transtraheală) nu se execută în mod rutinier; ele se folosesc mai ales în pneumoniile necrozante (care de regulă au un prognostic mai sever) neînsoțite de empiem pleural, dacă în spută nu se relevă germen patogen aerob [28] dovedit că este agentul etiologic sigur al procesului pneumonic. În pneumoniile neabcedate și în abcesul pulmonar sînt suficiente de regulă metodele neinvazive de diagnostic bacteriologic orientativ, astfel încît terapia antibiotică instituită în mod empiric rezolvă în general toate aceste cazuri.

Sanders și colab. [39] ne oferă următoarele „chei bacteriologice" care permit suspectarea etiologiei anaerobe a unei infecții:

• **Morfologie caracteristică la colorația Gram.** Exemple: cocobacili Gram-negativi pleomorfi, uneori colorați bipolar sugerează *Bacteroides*; bacili Gram-negativi în formă de fus indică *Fusobacterium nucleatum;* bacili Gram-negativi groși, cu capete rotunjite, cu capsulă ce

apare sub formă de halou incolor dovedește prezența *Clostridium*-lui etc.

• **Produs patologic „steril".** Germenii observați pe frotiuri colorate Gram nu cresc în condițiile uzuale, care sînt aerobe.

• **Dezvoltarea bacteriilor anaerobe pe medii conținînd aminoglicozide.** Fiind inactive asupra germenilor anaerobi, aminoglicozidele determină inhibarea florei aerobe prezentă în produsele patologice însămînțate în mediul de cultură. Adăugarea de Streptomicină, Neomicină și Polimixină conduce la izolarea *Clostridium perfringens*. Producerea de cheag alveolar în laptele turnesolat și de lecitinază în mediul Nagler sînt două caractere pe care se afirmă certitudinea infecției cu *Clostridium perfringens* [7]. Cercetătorii români au introdus în anul 1975 un mediu conținînd geloză-glucoză-sînge-bilă-Kanamicină (1 000 mcg/ml)-Streptomicină-Neomicină-Polimixină care permite izolarea *Bacteroides fragilis*. Pe acest mediu nu mai crește nici un alt germen aerob, mai puțin unele tulpini de *Proteus* (care însă cresc și în anaerobioză) [7].

• **Miros fetid al produsului patologic sau al coloniilor dezvoltate pe mediile de cultură.** De reținut că absența fetidității nu exclude infecția anaerobă. Producerea de gaz în cultură sugerează de asemenea prezența anaerobilor.

• **Creșterea bacteriilor uneori în zonele anaerobe ale mediilor de cultură selectivă** (cu tioglicolat etc.).

• **Morfologia caracteristică a coloniilor** pe plăci cu agar. Bacteriile anaerobe se dezvoltă în profunzimea agarului. Coloniile din specia *Bacterioides melaninogenicus* apar alb-cenușii, iar *Clostridium perfringens* realizează o dublă zonă de hemoliză.

• **Coloniile tinere de Bacteroides melaninogenicus** la lumină ultravioletă pe mediu agar-sînge capătă fluorescență roșie scînteietoare. Această caracteristică o au și germenii din grupul *Veillonella*.

Trebuie reținut că izolarea, identificarea diferitelor tulpini de bacterii anaerobe, precum și efectuarea antibiogramei se pot executa doar în institute de cercetare bine utilate. Aceste tehnici sînt laborioase, iar de regulă rezultatele sînt destul de tardive. Sensibilitatea la antibiotice a 282 specii bacteriene anaerobe testate sînt prezentate în Tabelul nr. 16 [18].

În clinică prezența anaerobilor poate fi bănuită pe baza „cheilor" clinice și bacteriologice enunțate anterior.

5.7. Terapie etiotropă

În infecțiile pleuropulmonare anaerobe antibioticul de elecție este Penicilina G [3, 11, 18, 21, 28], administrată parenteral în doze de 6-10 milioane unități pe zi [21] sau mai mari, pe o durată variabilă condiționată de forma clinică și evoluție. Antibioterapia durează mai multe săptămîni, putînd ajunge în unele cazuri la 6-12 săptămîni [2]. Doza totală zilnică se repartizează în 4 prize sau chiar în 2 [10, 11]. Ulterior, în cazurile net ameliorate clinic și radiologic se poate continua cu Penicilină V, în același ritm și doze, pînă la vindecare. Penicilina nu se va administra subiecților alergici și nici în cazuri de infecții cu *Bacteroides fragilis*, care este penicilinorezistent.

Recent au fost observate infecții pulmonare și cu alte specii de *Bacteroides* rezistente la penicilină [29]. În aceste situații Clindamycin sau Cloramfenicolul pot fi administrate cu succes, mai ales că sînt active și asupra unor bacterii aerobe frecvent asociate. Complicația rară, dar de temut, și anume colita pseudomembranoasă [44], care apare în cursul terapiei cu Clindamycin limitează utilizarea antibioticului. De asemenea, Cloramfenicolul va fi folosit arareori și cu multă prudență, datorită aplaziei medulare, care reprezintă un accident redutabil. În unele lucrări [45] se afirmă că infecțiile anaerobe mixte pulmonare pot fi vindecate prin monoterapie cu Carbenicilină.

Tabelul nr. 16

SENSIBILITATEA LA ANTIBIOTICE A BACTERIILOR ANAEROBE (DUPĂ BITTNER ȘI COLAB., 1986)

Tulpină / Antibiotic	Genul *Clostridium* (27)		Bacterii Gram-pozitive nesporulate (5)		*Propionibacterium* (5)		*Bacteroides* (45)		*Fusobacterium* (28)		Peptococci (45)		Peptostreptococi (106)		*Veillonella* (21)	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
M	27	—	5	—	—	5	43	2	23	5	41	4	70	36	19	2
P	27	—	5	—	4	1	6*	39	26	2	41	4	90	16	16	5
A	27	—	5	—	4	1	14*	31	26	2	41	4	94	12	17	4
O	25	2	5	—	3	2	16*	29	17	11	39	6	53	53	16	3
T	26	1	5	—	5	—	29	16	24	4	36	9	63	43	6	15
E	27	—	5	—	5	—	44	1	27	1	41	4	91	15	17	4
L	26	1	4	1	2	3	41	4	26	2	44	1	83	23	17	4
R	27	—	5	—	2	3	44	1	23	5	42	3	83	23	19	2
C	27	—	5	—	5	—	44	1	27	1	44	1	98	8	20	1
S	—	27	—	5	3	2	3	42	2	26	16	29	48	58	2	19
K	—	27	—	5	3	2	3	42	4	24	15	30	8	98	—	21

* Alte specii de bacteroide decît *Bacteroides fragilis*.

S — sensibil; *R* — rezistent; *M* — Metronidazol; *P* — Penicilină; *A* — Ampicilină; *O* — Oxacilină; *T* — Tetraciclină; *E* — Eritromicină; *L* — Lincocin; *R* — Rifampicin; *C* — Cloramfenicol; *S* — Streptomicină; *K* — Kanamicină.

Totuși acest antibiotic va fi rezervat infecțiilor mixte cu piocianic izolat. Formele de infecții de gravitate redusă pot fi vindecate cu Eritromicină [22]. Ca medicație unică și mai ales în asocieri Eritromicina se poate aplica în infecțiile cu *Bacteroides fragilis* sau alergicilor la penicilină. Carbenicilina, Ticarcillin și Cefoxitin sînt active pe majoritatea anaerobilor care produc boli pleuropulmonare, exceptînd 5-10% din tulpinile de *Bacteroides fragilis* [21]; dintre acestea, Cefoxitin pare deosebit de activă. Noile tetracicline (Minocycline, Doxycicline) au o utilizare restrînsă.

Primele cercetări clinice privind eficacitatea Metronidazolului în terapia infecțiilor pleuropulmonare anaerobe au fost publicate de Tally și colab. în anul 1975 și respectiv de Tally în 1977. Acești autori, utilizînd Metronidazolul ca medicație unică la un număr de 8 bolnavi (6 cu pneumonie și 2 cu abces pulmonar) au obținut 5 vindecări (4 cazuri de pneumonie și un caz de abces pulmonar), în 2 cazuri ameliorări clinice importante și numai un caz de pneumonie necrozantă de etiologie mixtă (anaerobi și *H. influenzae*) a fost etichetat drept eșec terapeutic, fiind ulterior rezolvat prin adminstrare parenterală de Ampicilină [40, 41]. În ultimii ani, la noi în țară Căruntu a obținut vindecarea unor cazuri de abces pulmonar prin administrare bicotidiană de Metronidazol, lucru reușit și de noi, cum rezultă din cele două cazuri prezentate în § 5.4. Căruntu și colab. (1983) au publicat vindecări cu Metronidazol administrat discontinuu în cazuri de septicemii cu bacterii anaerobe avînd poartă de intrare uterină, dintre care unele prezentau și metastaze pulmonare [12].

Rezultate diferite privind eficiența Metronidazolului în bolile anaerobe pleuropulmonare au fost obținute și de alți autori. Astfel, din 13 pacienți cu infecții pleuropulmonare anaerobe studiați de Sanders și colab. (1979) numai 5 au fost vindecați prin terapia cu Metronidazol, 4 bolnavi cu abces pulmonar și unul cu pneumonie necrozantă, ultimul, eșec al unui tratament anterior cu Penicilină. Cele 5 cazuri cu abces pulmonar considerate eșecuri ale terapiei cu Metronidazol au fost ulterior vindecate

prin administrare parenterală în continuare de antibiotice. În 3 cazuri (2 cu abces pulmonar și unul cu pneumonie și pleurezie purulentă secundară) rezultatul clinic privind eficiența Metronidazolului nu a putut fi evaluat.

Eykyn (1979) a raportat 2 cazuri cu abces pulmonar cu etiologie mixtă (anaerobă și aerobă), unul vindecat cu Metronidazol (eșec al unui tratament anterior cu Ampicilină) și celălalt vindecat prin administrare cu Ampicilină, după ce înainte fusese tratat fără succes cu Metronidazol. Același autor, adminstrînd Metronidazol la 7 bolnavi cu empiem pleural anaerob (un caz și cu infecție aerobă dovedită), în 2 cazuri medicamentul fiind asociat Ampicilinei și într-un caz Penicilinei, a obținut 6 vindecări. Deoarece în toate aceste cazuri s-a practicat și drenajul chirurgical, cercetătorul a conchis că în empiemele pleurale medicația antianaerobă ocupă un loc secundar [17].

Eykyn (1983) a publicat o statistică îmbunătățită privind tratamentul infecțiilor pleuropulmonare cu Metronidazol și anume : 7 pacienți cu abces pulmonar sau pneumonie și 12 cu empiem pleural. În aproape toate cazurile s-a obținut vindecarea prin administrarea acestui medicament, la care s-a asociat frecvent Amoxicilin, iar în empieme s-a practicat în mod constant drenajul chirurgical. În această serie, care a inclus și cazurile anterior prezentate, s-au înregistrat 2 decese : un om de vîrstă neprecizată, internat în comă, prezentînd abces în lobul inferior al plămînului stîng, care a decedat în a 7-a zi de tratament cu Metronidazol și Amoxicilin și un pacient în vîrstă de 74 ani, gastrectomizat pentru carcinom gastric, cu empiem anaerob, care a decedat după 4 săptămîni de tratament cu Metronidazol. Autorul conchide că în abcesele pulmonare „este prudent să tratezi și aerobii alături de anaerobi“ [18].

Perlino a comparat efectul terapeutic al Metronidazolului cu cel al Clindamycinei la 17 pacienți suferinzi de abces pulmonar sau pneumonie ; au fost vindecați 9 din 10 bolnavi tratați cu Clindamycin și numai 3 din 7 cărora li s-a administrat Metronidazol. Într-un caz de eșec al metronidazoloterapiei s-a stabilit drept cauză lipsa

de complianță a pacientului la administrarea orală a medicamentului [33].

Întrucît Metronidazolul este un chimioterapic mai puțin utilizat în infecțiile neparazitare, considerăm util să-i prezentăm mai detaliat modul de administrare, precum și reacțiile adverse mai importante, rar întîlnite totuși în practică.

Dată fiind buna absorbție și difuzie în țesuturi a Metronidazolului, în infecțiile anaerobe se preferă calea de administrare orală. Doza variază între 0,75 și 2 g/zi sau chiar 3 g/zi. Doza totală zilnică se administrează în 2 prize [10, 11, 25, 26, 27]. În administrarea parenterală se începe cu o doză de 15 mg/kilocorp perfuzată lent într-un interval de timp de minimum o oră, urmată din 6 în 6 ore cu doze de cîte 7,5 mg/kilocorp. Uneori Metronidazolul poate fi administrat și interrectal sub formă de supozitoare. Durata terapiei cu Metronidazol variază în limite foarte largi, în funcție de eficiența clinică și de toleranța medicamentului de către pacient. Astfel, în seria lui Sanders și colab., durata tratamentului a fost cuprinsă între 3 și 47 de zile, în cazurile prezentate de noi a fost de 10 zile, în timp ce într-un caz raportat de Eykyn metronidazoloterapia a durat 3 luni.

Tulburările produse de Metronidazol constau în tulburări hematologice, neurologice și digestive.

• **Tulburări hematologice.** Leucopenia a apărut în două din cele 13 cazuri tratate de către Sanders și colab. (1979). De reținut că în leucopeniile tranzitorii induse de acest medicament biopsiile osoase medulare nu au semnalat prezența insuficienței medulare (Taylor, 1975). Neutropenia se înregistrează în 1% din cazuri [30]. Aceasta poate apare în cursul unei terapii prelungite [31], dar uneori și precoce [24]. În această ultimă situație se ridică suspiciunea unui accident imunoalergic prin hipersensibilitate de tip citotoxic.

Leucopenia cu neutropenie a fost constatată în cîte un caz din seriile lui Tally și colab., respectiv în cea a lui Sanders și colab.

• **Tulburările neurologice sînt :**

— de tip central — vertijul, ataxia, alterarea conștienței sau apoplexia ; ele sînt cele mai grave accidente toxice neurologice ale metronidazoloterapiei ;

— de tip periferic — polinevritele senzitive, care apar la pacienți tratați cu doze mari și în cure prelungite de metronidazol [14, 20].

• **Tulburări digestive** — greață, vărsături, gust amar sau metalic, inapetență, diaree, colite cu *Clostridium difficile* [38]. Exceptînd colita cu *C. difficile*, care necesită terapie cu Vancomicyn, celelalte reacții adverse cedează progresiv după sistarea administrării de Metronidazol.

La șoarece și cobai Metronidazolul este carcinogen [37]. La om aceste acțiuni nu au fost semnalate [6, 35]; astfel că deocamdată acest medicament este larg utilizat în întreaga lume. Deși este aparent lipsit de efecte teratogene, este prudent ca medicamentul să nu fie folosit în primul trimestru de sarcină [35].

Din cele prezentate rezultă dificultățile clinicoterapeutice a infecțiilor pleuropulmonare anaerobe. Pentru o facilitare a conduitei practice în asemenea cazuri sugerăm următoarele atitudini orientative :

— în pneumopatiile neescavate la care sînt prezenți factori predispozanți de aspirație (Tabelul nr. 15) se va administra Penicilină. În cazul abcedării sau apariției empiemului pleural diagnosticul va fi reevaluat ;

— în pneumoniile necrozante netuberculoase, alura clinică fiind de obicei severă, se impune asocierea de urgență a 2-3 antibiotice, preferabil bactericide, administrate parenteral, pe o durată, dictată de evoluția clinicoradiologică. O asemenea schemă include, de exemplu, Penicilină + Gentamicin (Tobramycin, Amikacin, Kanamicină) cu sau fără Metronidazol sau o lincosanidă (Lincomycin, Clindamycin) și un aminoglicozid. Dacă etiologia este exclusiv anaerobă se administrează Penicilină și Metronidazol, asociație dovedită *in vitro* că are și efect sinergic [10] ;

— în abcesul pulmonar se recomandă ca antibiotice de bază Penicilina G (10-20 MU/zi), preferabil în 2 perfuzii intravenoase cu durată 3-4 ore, la care se adaugă Gentamicin (4-5 mg/kg corp/zi) și Metronidazol (2 g/zi) în cazul fetidității sputei [11]. Rezultate similare au fost obținute în Clinica II de Boli Infecțioase Colentina — București, administrîndu-se 2 MU Penicilină G pe zi, cîte 1 milion intravenos, în bolus, la 12 ore interval. După cum s-a arătat, unele cazuri de abces pulmonar pot fi vindecate numai prin monoterapie cu Metronidazol. Bronhoaspirația devine utilă îndeosebi dacă un corp străin sau o tumoră împiedică drenajul secrețiilor purulente sechestrate restrostenotic ;

— dacă empiemul pulmonar însoțește vreuna din aceste forme clinice, alături de antibioterapie, are importanță maximă drenajul aspirativ pleural. Uneori sînt necesare introducerea mai multor tuburi de dren, eventual cu efectuarea de spălături pleurale cu antibiotice, iar în unele cazuri, rezecții costale pentru grăbirea drenajului sau decorticări pleurale.

5.8. Evoluție și prognostic

Evoluția sub tratament a pneumoniilor nesupurate și a abcesului pulmonar este de obicei favorabilă. Pneumoniile necrozante au însă o mortalitate de aproximativ 20% [28]. Complicațiile infecțioase extrapulmonare sînt aceleași ca și în pneumoniile cu bacterii Gram-negative aerobe.

5.9. Profilaxie

Tratarea cu rigurozitate a parodontozelor și gingivitelor contribuie în mod hotărîtor la realizarea profilaxiei primare a infecțiilor pulmonare anaerobe. Dar poate cea mai utilă metodă în caz de aspirație de secreții orofaringiene în cazul alterării conștienței (Tabelul nr. 15) este reprezentată de aplicarea antibioticoterapiei în infecțiile

pulmonare constituite, alături de asanarea focarelor infecțioase extrarespiratorii (urogenitale, abdominale etc.) generatoare de septicemii cu metastaze septice pleuropulmonare cu bacterii anaerobe.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BARTLETT, J. G. ; FINEGOLD S. M., *Anaerobic pleuro-pulmonary infections*, Medicine, 1972, *51*, 413.
2. BARTLETT, J. G. ; FINEGOLD, S. M., *Anaerobic infections of the lung and pleural space*, Amer. Rev. Respir. Dis., 1974, *110*, 56.
3. BARTLETT, J. G. ; GORBACH, S. L., *Treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess*, J.A.M.A., 1975, *234*, 935.
4. BARTLETT, J. G. ; GORBACH, S. L. ; FINEGOLD, S. M., *The bacteriology of aspiration pneumonia*, Amer. J. Med., 1974, *56*, 202.
5. BARTLETT, J. G. ; ROSENBLATT, J. E. ; FINEGOLD, S. M., *Percutaneous transtracheal aspiration in the diagnosis of anaerobic pulmonary infection*, Ann. Intern. Med., 1973, *79*, 535.
6. BEARD, S. M. ; NOLLER, K. L. ; O'FALLON, W. M. ; KURLAND, L. T. ; DOCKERRTY, B. M., *Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole*, New Engl. J. Med., 1979, *301*, 519.
7. BERCEA, O. ; DIACONESCU, CORNELIA ; STOICESCU, P. ; MARTINAȘ, OLGA, *Contribuții la ameliorarea tehnicilor de examen bacteriologic al sputei în bolile bronhopulmonare cronice netuberculoase*, Pneumoftiziologia, 1984, *33*, *3*, 269.
8. BITTNER, J., *Locul bacteriilor anaerobe în patologia infecțioasă*, Revista Sanitară Militară, 1983, *1*, 17.
9. BITTNER, J. ; ARDELEANU, JUDITH ; MUNTEANU, VIORICA și colab., *Agenții bacterieni ai infecțiilor post-abortum și post-partum*, Bacteriologia, 1986, *31*, *4*, 335.
10. BITTNER, J. ; MUNTEANU, VIORICA, *Potentiating action of combining Metronidazole and Penicillin against C. perfringens „in vitro". Presented at the Conference on Metronidazole*, May, 26—28, 1976, Excerpta Medica, Montreal, Quebec, Canada, 1977, 293.
11. CĂRUNTU, F. ; CĂRUNTU, VERONICA, *Vademecum de boli infecțioase*, Editura Medicală, București, 1979.
12. CĂRUNTU, F. ; PREDOVICIU, MARIA, FELICIA ; ANGELESCU, C. ; TUDOSE, MAGDALENA ; PETCOIU, VALERIA ; MERMEZAN, ELENA, *Particularități ale tratamentului discontinuu cu Metronidazol în 50 de cazuri de septicemii cu poartă de intrare uterină*, Obstetrică și Ginecologie, 1983, *31*, *2*, 157.

13. COMAN, C. G., *Supurațiile bronhopulmonare*, Editura Medicală, București, 1977.
14. COXON, A. ; PALLIS, C. A., *Metronidazole neuropathy*, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1976, *39*, 403.
15. DUMINICĂ-MOISESCU, A. ; BOCÂRNEA, C., *Medicamente românești în tratamentul bolilor infecțioase*, Editura Medicală, București, 1981.
16. ESTAVOYER, J. M. ; BERTHIER, M. ; MENGEUT, A. ; FRANCOIS, J. Y. ; DUPONT, M. J. ; NEIDHARDT, M., *Pouvoir pathogène des fusobacterium. À propos de deux observations*, Path. Biol., 1983, *31*, *6*, 540.
17. EYKYN, S. J., *Metronidazole in the treatment of extrabdominal anerobic infection*, în *Metronidazole*, the Royal Society of Medicine, International Congres and Symposium, Series No 18, Academic Press Inc., London, 75-81.
18. EYKYN, S. J., *The therapeutic use of Metronidazole in anaerobic infection : Six years'experience in a London hospital*, Surgery, 1983, *93*, *1*, 210.
19. FINEGOLD, S. M., *Anaerobic infections of lungs and pleura and Lung abscess and necrotizing pneumonia*, în *Pulmonary diseases and disorders*, Ed. Fishman A. P., Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1980, 1152-1163, 1202-1208.
20. FRIOCOURT, P., *Polynevrites au cours des traitements prolongés par le Métronidazole*, Nouv. Presse méd., 1979, *8*, 1634.
21. GEORGE, W. L. ; FINEGOLD, S. M., *Bacterial infections of the lung*, Chest, 1982, *81*, 502.
22. GOLDSTEIN, M. J. C. ; LEWIS, R. R. ; SUTTER, V. L. ; FINEGOLD, S. M., *Erytromycin for anaerobic pleuro-pulmonary and soft-tissue infections*, J.A.M.A., 1979, *242*, 435.
23. GORBACH, S. L., *Mixed aerobic-anaerobic infections. First United Stated, Metronidazole Conferance*. Proceedings from Symposium Tarpon Springs, Florida, Editors Finegold, S. M., Lance G. W., Ed. Biochimical Informations Corporations, 1982.
24. GUERRE, J. ; GAUDRIC, M. ; TUAL, L. J., *Neutropénie précoce au cours d'un traitement par le Métronidazole*, Nouv Presse méd., 1979, *8*, 699.
25. ISPAS, L. T. ; VAINER, E. ; CIPRUT, T. ; SOCOȘAN, G. ; VASILIU, RODICA, ȘTEFĂNESCU-GALAȚI, T., *Considerații privind diagnosticul și terapia pneumoniei necrozante la adulți*, Pneumoftiziologia, 1985, 34, *3*, 269.
26. ISPAS, L. T. ; VAINER, E. ; SOCOȘAN, G., *Metronidazolul în tratamentul infecțiilor pleuropulmonare anaerobe*, Pneumoftiziologia, 1984, *33*, *4*, 361.
27. ISPAS, L. T. ; VAINER, E. ; VASILIU, RODICA, *Considerații clinico-terapeutice referitoare la un caz de abces*

pulmonar primar la adult, Pneumoftiziologia, 1983, 32, 1, 91.
28. JOHANSON, W. G. JR. ; HARRIS, G. D., *Aspiration pneumonia, anaerobic infections, and lung abscess*, Med. Clin. North Am., 1980, 64, 3, 385.
29. KIRBY, B. D. ; GEORGE, W. L. ; SUTTER, V. L. ; CITRON, D. M. ; FINEGOLD S. M., *Gram-negative bacilli : Their role in infection and patterns of susceptibility to antimicrobial agents, I. Little Known Bacteroides species*, Rev. Infect. Dis., 1980, 2, 914.
30. LEFEBRE, I. ; HESSELTINE, H. C., *The peripheral white blood cells and metronidazole*, J.A.M.A., 1965, *194*, 127.
31. LEVRAT, R. ; JOLIOT, A. Y. ; VITAL, DURAND, D. ; MARTIN, D., *Neutropénie prolongée au cours d'un traitement par le métronidazole*, Nouv. Presse méd., 1978, 7, *34*, 3053.
32. MONALDI, V., *Endocavitary aspiration in the treatment of lung abscess*, Dis. Chet, 1956, *29*, 193.
33. PERLINO, C. A., *Metronidazole vs clindamycin treatment of anaerobic pulmonary infection*, Arch. Intern. Med. 1981, *141*, 1424.
34. PERLMAN, L. V. ; LERNER, E. ; D'ESOPO, N., *Clinical classification and analysis of 97 cases of lung abscess*, Amer. Rev. Respir. Dis., 1969, *99*, 390.
35. ROE, F. J. C., *Toxicologic evaluation of metronidazole with particular reference to carcinogenic, mutagenic and teratogenic potențial*, Surgery, 1983, *93*, 158.
36. ROLFE, R. D., *Microbiology of anaerobic bacteria. First United Stated Metronidazole Conference*. Proceedings from Symposium Tarpon Springs, Florida, Editors Finegold, S. M., Lance G. W., Ed. Biochemical Informations Corporations, 1982.
37. RUSTIA, M. ; SHUBIK, P., *Induction of lung tumors and malignant lymphomas in mice by metronidazole*, J. Nat. Cancer Inst., 1972, *48*, 721.
38. SAGINUR, R. ; HAWLEY, C. R. ; BARTLETT, J. C., *Colitis associated with metronidazole therapy*, J. Infect. Dis., 1980, *141*, 714.
39. SANDERS, C. V. ; ALDRIGE, K. E. ; MARIET, R. L., *Diagnosis of anaerobic infections. First United Stated, Metronidazole Conferance*. Proceedings from Symposium Tarpon Springs, Florida, Editors Finegold, S. M., Lance G. W., Ed. Biochimical Informations Corporations, 1982.
40. TALLY, F. P., *Treatment of anaerobic pleuropulmonary infection and preliminary evolution of metronidazole*, in *Metronidazole Conference*, Montreal, Quoebec, Canada, May, 26-28, 1976 (Eds S. M. Finegold, Y. A. Mc. Fadzeen, F. Z. C. Roe), Excerpta Medica, Amsterdam.
41. TALLY, F. P. ; SUTTER, F. L. ; FINEGOLD, S. M., *Treatment of anaerobic infections with metronidazolt*, Antimicrob. Ag. Chemother., 1975, 7, 672.

42. TAYLOR, J. A. T., *Metronidazole and tranzient leukopenia*, J.A.M.A., 1965, *194*, *1*, 1331.
43. TAYTARD, A. ; DABADIE, P. ; MAURETTE, P. ; DUPON, M. ; PAPIN, P. ; CHEVAIS, R., *Le drainage endocavitaire (d'après Monaldi) des abces du poumon survenant en service de reanimation chirurgicale*, Rev. franç., Mal. Resp., 1981, *9*, 448.
44. TEDESCO, F. Y. ; BARTON, R. W. ; ALPERS, D. H., *Clindamycin associated colitis. A prospective study*, Ann. Intern. Med., 1974, *81*, 429.
45. THADERPHALL, H. ; NIDEN, A. G. ; HUANG, J. T., *Treatment of anaerobic pulmonary infections. Carbenicillin compared to clindamycin and gentamicyn*, Chest, 1976, 69, 6, 743.
46. VAINRUB, B. ; MUSHER, D. M. ; GUINN, G. A. ; YOUNG E. Y. ; SEPTIMIUS, E. Y. ; TRAVIS, L. L., *Percutaneous drainage of lung abscess*, Amer. Rev. Respir. Dis., 1978, *117*, 153.
47. WEINSTEIN, M. P. ; EICKHOFF, T. C., *Clinical evaluation of cefoxitin in the treatment of respiratory tract and other acute bacterial infections*, Rev. Infect. Dis., 1979, *1*, 158.
48. WIMBERLEY, N. ; FALING, L. J. ; BARTLETT, J. G., *Fiberoptic bronchoscopy tehnique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture*, Amer. Rev. Respir. Dis., 1979, *119*, 337.

CAPITOLUL 6

PNEUMONIA TUBERCULOASĂ

Atît prin extindere topografică, cît și prin simptomatologie procesele tuberculoase de tip pneumonic sau bronhopneumonic au un tablou nosologic bine diferențiat.

În urmă cu 5 decenii, pneumonia și bronhopneumonia tuberculoasă constituiau forma „galopantă", gravă, cu exitus rapid, de tuberculoză ; în prezent, ca urmare a unei chimioterapii intensive corespunzătoare, aceste forme grave de tuberculoză sînt vindecabile.

6.1. Etiologie

Agentul etiologic dominant al pneumoniei tuberculoase îl constituie *Mycobacterium tuberculosis* varianta *hominis* și extrem de rar *Mycobacterium tuberculosis* varianta *bovis*. Micobacteriile atipice uneori patogene pentru om (*M. Kansasii, M. avium intracelulare, M. szulagai* etc.) au fost detaliate [1]. La noi în țară, micobacteriile atipice produc îmbolnăviri foarte rar la om.

Bacilii acido-alcoolorezistenți (BAAR) se pot evidenția în spută fie imediat și direct, pe frotiuri colorate Ziehl-Nielsen examinate microscopic, fie mult mai tardiv, prin cultură pe mediul Löwenstein-Jensen efectuată din sputa bolnavului după omogenizare cu NaOH și neutralizare.

Micobacteriile sînt sub formă de bastonașe nesporulate, imobile și se dezvoltă numai în mediu aerob. Diferențierea *M. tuberculosis* de *M. bovis*, precum și de micro-bacteriile atipice se face prin caracteristicile coloniilor de pe mediul Löwenstein, efectuînd teste biochimice și de patogenitate la animale. Astfel, în cultură, *M. tuberculosis* formează după cel puțin două săptămîni colonii *rough* (rugoase), conopidiforme, de cîțiva milimetri, cu margini lobate gălbui, nepigmentate. Testul cu Niacină este pozitiv și prezintă o reacție catalazică redusă. *M. tuberculosis* este mai patogen la cobai decît la iepure.

6.2. Date epidemiologice

Sub aspect epidemiologic, bronhopneumonia cazeoasă la adult nu mai constituie astăzi o problemă de urmărit sau de interpretat, datorită relativei sale rarități, ca urmare a eficacității chimioterapiei specifice. Se subînțelege însă că apariția unui asemenea caz impune declanșarea tuturor măsurilor de prevenire și combatere a tuberculozei prevăzute de legislația din țara noastră [22]. Economia acestui capitol nu ne permite să detaliem epidemiologia tuberculozei, mai ales că există tratate de specialitate ample [1, 2, 10, 11].

6.3. Fiziopatologie

Procesele pneumonice acute de origine tuberculoasă pot surveni în cursul evoluției infecției tuberculoase în urma scăderii rezistenței organismului. Ele nu constituie un tot unitar, ceea ce a făcut ca mulți autori să le ia în considerație în mod diferențiat — „pneumonia" cazeoasă și „bronhopneumonia" tuberculoasă [3, 11].

În prezent există tendința de a descrie procesele pneumonice acute tuberculoase împreună, avînd în vedere abordarea bronșică inițială a agentului patogen (Anastasatu, 1983).

Indiferent de aspectul pneumonic sau bronhopneumonic al leziunilor, procesul este inițiat de infecția tuberculoasă și constituie o formă invazivă masivă, rapidă și

gravă. Unele procese pneumonice tuberculoase apar în legătură nemijlocită cu primoinfecţia tuberculoasă şi se întîlnesc cel mai frecvent în prima copilărie sau la pubertate. Altele apar tardiv, la adult, în cazul cînd — datorită condiţiilor de mediu, a unor afecţiuni intercurente sau *post-partum* — rezistenţa organismului scade brusc şi intens. În general, se admite că diseminarea bronhogenă constituie modalitatea invazivă a agentului patogen. Au fost însă descrise şi bronhopneumonii tuberculoase cu origine sigur hematogenă. De asemenea, se cunosc pneumopatii tuberculoase care se suprapun unei ftizii cronice, constituind episodul acut terminal al evoluţiei ftizice [7].

În cazurile etichetate ca pneumonii cazeoase, plămînul apare tumefiat, dur la palpare, pleura îngroşată, acoperită de false membrane, adesea cazeificate, din care se poate izola bacilul tuberculozei. În secţiune, plămînul prezintă zone întinse de infiltrare, avînd iniţial un aspect cenuşiu, care ulterior devine gălbui, datorită cazeumului ; adesea, ca urmare a unor zone antracotice prezente la adult, se poate observa un aspect marmorat. În faza de lichefiere a cazeumului, în secţiune se observă multiple zone de ramolisment şi, deseori, caverne de diferite mărimi, neregulate, lipsite de reacţie fibroasă delimitantă.

Ca şi în cazul pneumoniei tuberculoase, în bronhopneumonia tuberculoasă plămînul este mărit de volum, congestionat, dar mai puţin dur. În secţiune predomină leziunile cu caracter nodular, confluente sau parţial diseminate. Adesea procesul este limitat la un singur lob, dar există frecvent şi forme bilaterale. Nodulii au dimensiuni între cîţiva milimetri şi 2-3 centimetri ; ei au tendinţă pronunţată de necrozare, astfel că se pot observa, mai ales în faze mai avansate, numeroase caverne mici, într-un teritoriu burat cu noduli.

Sub aspect patogenic, calea bronhogenă de invazie explică vehicularea aspirativă de material cazeos şi lichefiat de la nivelul şancrului de inoculare sau dintr-un ganglion limfatic perforat. După Abrikosov (citat de [9]) în mecanismul invaziei nu ar avea însemnătate masivitatea materialului cazeos lichefiat aspirat, ci rapiditatea

propagării infecţiei, din cauza absenţei cvasitotale a reacţiilor de apărare ale organismului.

Forma de boală ce se stabileşte ca urmare a invaziei pulmonare micobacteriene, depinde, foarte probabil, de interrelaţia agent patogen-gazdă, la care se adaugă o serie de factori externi şi interni.

Folosind doze masive de bacili sau componente bacilare administrate intratraheal, intrapulmonar sau chiar intravenos, mulţi autori au reprodus experimental, la animale alergice, pneumonii cazeoase [7, 12]. S-a putut astfel demonstra că procesul de cazeificare are o natură imunitară, în particular un răspuns imun mediat celular de hipersensibilitate întîrziată (Păunescu, 1981).

Hipersensibilitatea de tip întîrziat este iniţiată de limfocite T_2, care de altfel sînt capabile să transfere acest tip de sensibilitate mediată celular la organisme indemne [6, 17]. În contact cu antigenele micobacteriene, celulele T_2 sînt simulate pentru transformare blastică şi proliferare asociată cu eliberarea de mediatori. Dintre mediatorii farmacodinamici secretaţi, factorul chemotactic produce o acumulare de macrofage, care — prin intermediul factorului inhibitor al migrării macrofagelor — sînt puternic aglomerate la locul de acumulare ; în prezenţa mediatorului activator aceste macrofage îşi intensifică activitatea lor fagocitară şi antimicobacteriană. Ca urmare a activării, macrofagele secretă proteaze, ce cauzează leziunii tisulare locale şi, concomitent, clivează componentele C_3 şi C_5 ale complementului ; la rîndul lor, acestea amplifică stimulul chemotactic al macrofagelor, acumularea lor şi, în subsidiar, leziunea locală. Distrugerea celulelor micobacteriene ca urmare a activării macrofagelor duce la eliberarea de antigene specifice, care nu numai că amplifică reacţia locală dar contribuie la intensificarea producerii de anticorpi specifici şi formarea de complexe imune. Complexele imune tuberculoproteină-anticorp iau parte la procesele de cazeificare, iar complexele tuberculopolizaharid-anticorp, în prezenţa unui exces de antigen tuberculopolizaharidic, realizează lichefierea materialului cazeos [18]. Anticorpii antituberculinici în exces blochează declanşarea reacţiilor mediate

prin celule Th, proces care în prezenţa cantităţii mari de antigene microbacteriene produce imunosupresie, pe un fond de toleranţă imună şi stimulare a limfocitelor T supresoare.

Între starea de hipersensibilitate întîrziată şi rezistenţa imună mediată celular există strînse corelaţii, mecanismele lor de dezvoltare fiind puternic intricate. Reducerea masivă a stării de hipersensibilitate antrenează scăderea rezistenţei imune, şi invers. Asemenea procese sînt implicate în patogenia pneumoniei tuberculoase.

Aşa cum remarcă Daniello, apariţia pneumoniei cazeoase este evident favorizată de factori care reduc rezistenţa organismului : bolile anergizante (rujeolă, diabet, viroze pulmonare etc.), pubertatea, sarcina, efortul fizic intens şi prelungit, stările de denutriţie etc.

6.4. Manifestări clinice

Debutul bolii este de obicei brusc şi brutal : bolnavul, care se prezintă într-o stare aparentă de sănătate, acuză un sindrom febril puternic (40°C), stare generală evident alterată, junghi toracic de intensitate medie ; lipsesc frisoanele, faciesul nu este congestiv, ci palid. Uneori, înaintea instalării acestui tablou clinic grav, se poate observa o stare prodromală caracterizată prin prezenţa unor semne de infecţie tuberculoasă — stare subfebrilă, scădere ponderală, tuse, inapetenţă.

Cînd o pneumonie sau o bronhopneumonie tuberculoasă vine să încheie evoluţia unei ftizii netratate, debutul are loc pe fondul — mai puţin dramatic — al tuberculozei evolutive. În asemenea cazuri debutul clinic al pneumoniei cazeoase se poate face prin hemoptizii de amploare şi gravitate variate. Ele sînt rezultatul absenţei reacţiei fibroase, datorită lipsei de apărare reactivă a organismului. Hemoptiziile repetate se sfîrşesc de obicei cu o hemoptizie profuză, fulgerătoare, cîteodată mortală. Ele pot fi precedate de flebite ale membrelor inferioare.

Pneumotoraxul spontan constituie o complicaţie cu o simptomatologie dramatică, avînd în vedere că este aproape întotdeauna total, pleura nefiind simfizată. Perforaţia pleurală este largă, cu margini sfacelate, fără posibilitate de închidere. Pneumotoraxul spontan consecutiv bronhopneumoniei şi pneumoniei tuberculoase se însoţeşte astfel de pleurezie, uneori purulentă.

În perioada manifestă a bolii, subiectul tînăr sau adult prezintă o simptomatologie complexă :

— febra, iniţial mare, se menţine cîteva zile în platou, pentru ca ulterior să capete un aspect intermitent neregulat ;

— starea generală alterată se menţine, bolnavul prezentînd astenie şi adinamie pronunţată, manifestări dispeptice ;

— tusea, care la început este seacă, se însoţeşte de o expectoraţie gălbuie, murdară, uneori cu striuri sangvinolente, vîscoasă, aderentă la vas ; într-o fază avansată expectoraţia poate deveni verzuie, purulentă ;

— dispneea este prezentă, dar relativ moderată, pulsul tahicardic, tensiunea arterială uneori este scăzută.

Prin examen fizic se evidenţiază un sindrom de condensare cu submatitate, respiraţie suflantă sau suflu tubar, care este mai puţin intens decît cel din pneumonia pneumococică (uneori în locul suflului se poate constata o respiraţie diminuată). Ralurile sînt de tip crepitant ; ele nu au fineţea celor din pneumoniile bacteriene netuberculoase. Pe măsură ce procesul distructiv pulmonar avansează, ralurile devin din ce în ce mai umede, cu bule mari, iar suflul ia un caracter cavernos, terminînd prin garguimenţe, care corespund unui proces intens de ramolire.

Sub aspect simptomatologic şi evolutiv, deosebirile dintre pneumonia cazeoasă şi bronhopneumonia tuberculoasă sînt în esenţă numai de ordin cantitativ, nu şi calitativ. În bronhopneumonie, spre exemplu, debutul este aproape totdeauna însoţit de o febră care se instalează treptat şi nu brusc, iar alterarea stării generale, dispneea şi celelalte semne de intoxicaţie sînt la început discrete ; tusea este abundentă, expectoraţia mucopurulentă şi de-

seori hemoptoică. De asemenea, semnele fizice (raluri bronșice și subcrepitante, arareori zone de hepatizare) din bronhopneumonia tuberculoasă sînt inițial identice cu cele ale unei bronhopneumonii nespecifice, ceea ce îngreunează diagnosticul diferențial.

În faza finală, destul de rar întîlnită în prezent, bronhopneumonia tuberculoasă îmbracă la adult semnele foarte grave ale așa-numitei „tuberculoze galopante" : temperatură înaltă, transpirații profuze, tuse cu accese intense de dispnee, pneumotorax spontan, hemoptizii grave — chiar mortale.

După predominanța unuia dintre simptome, în bronhopneumonia tuberculoasă s-au descris mai multe tipuri : forma hemoptoică (cu deosebire la tineri și adulți), forma postpleuretică (secundară unei pleurezii exsudative), forma supraacută și forma „secundară" (constituind faza finală a unei ftizii cronice).

6.5. Date paraclinice

Sub aspect radiologic pneumonia și bronhopneumonia tuberculoase nu se diferențiază de la început de pneumoniile și bronhopneumoniile netuberculoase. În pneumonia cazeoasă examenul radiologic inițial arată opacități întinse, care pot ocupa o parte dintr-un lob, un lob întreg sau tot plămînul uni sau bilateral. Indiferent că este vorba de o segmentită sau o lobită, în această fază inițială imaginile radiologice nu se deosebesc de cele din pneumonia netuberculoasă.

Într-o fază mai avansată, o dată cu apariția focarelor de ramolisment, evidențiate de altfel mult mai ușor cu ajutorul tomografiilor seriate, diagnosticul de pneumonie cazeoasă devine evident.

O situație întru totul asemănătoare se poate observa și în cazul bronhopneumoniei tuberculoase. Opacitățile de mărimi diferite, obișnuit micronodulare, cu intensitate relativ mică, confluente, care apar în cîmpurile pulmonare la examenul radiologic nu se deosebesc inițial de acelea din bronhopneumonia netuberculoasă. Într-o fază mai avan-

sată, cînd apar multiple focare de ramolisment, diferențierea radiologică între bronhopneumoniile necrozante netuberculoase este dificilă. Hemoleucograma și VSH-ul pot prezenta modificări mai mult sau mai puțin accentuate, fără semnificație diagnostică.

6.6. Diagnostic etiologic

În pneumonia tuberculoasă examenul bacteriologic al sputei are valoare decisivă, deoarece decelarea pe frotiuri a bacililor acido-alcoolorezistenți asigură diagnosticul de certitudine și permite instituirea promptă a medicației specifice.

Trebuie însă reținut că în timp ce în sputa bolnavilor cu bronhopneumonie tuberculoasă bacilii tuberculozei sînt în general evidențiabili încă de la debutul bolii, în pneumonia cazeoasă bacilii apar în spută abia în momentul lichefierii și evacuării cazeumului. În cazul pneumoniei cazeoase inițiale absența bacililor Koch în sputa bolnavului poate sugera o pneumonie bacteriană netuberculoasă. În asemenea situații, pentru lămurirea diagnosticului, supravegherea evoluției bolii și repetarea examenelor bacteriologice sînt obligatorii.

Intradermoreacția cu PPD în pneumoniile confirmate bacteriologic este inutilă, iar în cele cu baciloscopie negativă are o minoră valoare diagnostică, mai ales că în aceste forme grave de tuberculoză se constată în mod frecvent anergie tuberculinică.

6.7. Terapie etiotropă

Fiind forme particulare ce pot surveni în cadrul evoluției unei tuberculoze, pneumonia cazeoasă și bronhopneumonia tuberculoasă se tratează specific, cu chimioterapice antituberculoase.

Fiind vorba de forme grave de tuberculoză, tratamentul se începe cu substanțe tuberculicide : izoniazida acidului izonicotinic (5 mg/kg corp/zi. Rifampicină (15 mg/

kg corp/zi), Pirazinamidă (20-35 mg/kg corp/zi) administrate zilnic sau în asociere cvadruplă (cele 3 tuberculicide menționate la care se adaugă Streptomicină (1 g/zi) sau Etambutol (15 pînă la 25 mg kg corp/zi).

De preferință tratamentul se continuă zilnic (7/7 sau 6/7) timp de 2-3 luni, pînă la remisiunea radiologică cvasitotală și negativarea persistentă a sputei ; ulterior, tratamentul poate fi administrat intermitent, bisăptămînal (2/7), cu doze mai mari decît cele aplicate zilnic.

Din cauza gravității și extinderii masive a leziunilor nu se recomandă tratamente de scurtă durată, de numai 6 luni, ci pe perioade de 9-12 luni, urmate de controale radiologice și bacteriologice trimestriale în primul an și semestriale în al doilea an de la terminarea tratamentului.

Întrucît în țara noastră sînt publicate manuale în care sînt prezentate toate detaliile privind inițierea și supravegherea tratamentului antituberculos, precum și urmărirea foștilor bolnavi prin cabinetele de ftiziologie din policlinicile teritoriale, nu considerăm potrivit să le mai dezbatem în lucrarea de față [1, 2, 10].

6.8. Evoluție și prognostic

Evoluția pneumoniei cazeoase tipice este acută sau subacută și are o durată scurtă, dar variabilă, între 2 și 8 săptămîni.

Dacă bolnavul nu este supus chimioterapiei specifice, starea sa generală se înrăutățește rapid, febra de tip hectic se însoțește de transpirații profuze, iar astenia se accentuează din ce în ce mai mult. Tusea continuă și se amplifică, însoțindu-se de dispnee sufocantă și hemoptizii. Uneori, datorită distrucției masive a parenchimului pulmonar, accesele exacerbate de tuse duc la eliminarea prin expectorație a unor fragmente de cartilaje bronșice.

Faza terminală, în cazurile netratate specific, se însoțește adeseori de delir, accese de agitație, senzație de anxietate, care alternează cu starea de prostrație. Moartea poate surveni prin colaps cardiac, asfixie sau prin complicațiile menționate anterior. La subiecții netratați foarte

tineri granuliile cu meningite tuberculoase pot fi de asemenea cauze de deces.

Prognosticul formelor pneumonice de tuberculoză, foarte grav în trecut, este astăzi evident favorabil, cu condiția aplicării timpurii a unei chimioterapii antituberculoase corespunzătoare. Cu toate acestea și în cazurile tratate corect este posibilă instalarea în timp a unora dintre sindroamele respiratorii posttuberculoase dezbătute într-o monografie recentă (Anastasatu și Didilescu, 1987).

6.9. Profilaxie

Profilaxia pneumoniei cazeoase și bronhopneumoniei tuberculoase este una singură — tratamentul timpuriu și eficace al oricărei infecții tuberculoase cu răsunet clinic. Chimioterapia antituberculoasă aplicată conștiincios previne apariția formelor grave de tuberculoză.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ANASTASATU, C., *Tuberculoza pulmonară și Micobacterioze pulmonare cu bacili atipici*, în *Tratat de Medicină internă. Bolile aparatului respirator*, Editura Medicală, București, 1983, 364-447.
2. ANASTASATU, C. ; BUNGEȚEANU, G. ; CLAICIU, L. ; MIHAILESCU, P., *Prevenirea și combaterea tuberculozei în sistem integrat*, Editura Medicală, București, 1981.
3. ANASTASATU, C. ; DIDILESCU, C., *Sindroamele respiratorii posttuberculoase*, Editura Medicală, București, 1987.
4. BERNARD, L., *Les débuts et les arrêts de la tuberculose pulmonaires*, Masson, Paris, 1931.
5. COE, J. E. ; FELDMAN, J. D. ; LEE, S., *Immunologic competence of thoracic duct cells T Delayed hypersensitivity*, J. Exp. Med., 1966, *123*, 267.
6. CROFTON, J. ; DOUGLAS, A., *Respiratory diseases*, Blackwell Publ., Oxford-Edinburgh, 1971.
7. DANIELLO, L., *Tuberculozele cazeoase acute*, în *Tuberculoza*, vol. I., sub red. Nasta, M. și Brill, A., Editura Medicală, București, 1957, 507-514.
8. HAEFFLINGER, E., *Die Form der Lungentuberkulose im Röntgenbild in ihrer Bezichung zu Schub und Rückbildung*, B. Schwab Verlag, Basel, 1941.

9. HUEBSCHMANN, P., *Patologische Anatomie der Tuberkulose*, Springer Verlag, Berlin, 1928.
10. MOISESCU, V., *Tratat de ftiziologie*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
11. NASTA, M. ; BRILL, A., *Tuberculoza*, vol. I, Editura Medicală, Bucureşti, 1957.
12. NASTA, M. ; ESKENAZY, A. ; NICULESCU, P., *Morfopatologia tuberculozei*, Editura Academiei R.S.R., Bucureşti, 1975.
13. NEEF, W., *Komplexe-Lungendiagnostik*, J. A. Barth Verlag, Leipzig, 1972.
14. NETA, R. ; SALVIN, S. B., *Specific suppresion of delayed hypersensitivity*, J. Immunolog., 1974, *113*, 1716.
15. PĂUNESCU, E., *Mecanisme immunologice în tuberculoză*, Pneumoftiziologia, 1981, *30*, 27.
16. PĂUNESCU, E., *Specificitatea şi mecanismele celulare efectoare în hipersensibilitatea de tip întîrziat*, Ftiziologia, 1972, *21*, 449.
17. RIST, E., *Les symptomes de la tuberculose pulmonaire et de ses complications*, Masson, Paris, 1949.
18. SEIBERT, E., *A theory of immunity in tuberculosis*, Persp. Biol. Med., 1960, *3*, 264.
19. SOCOŞAN, G. ; ISPAS, L. T., *Posibilităţi actuale de recuperare a cadrelor militare permanente prin aplicarea schemelor moderne de terapie antituberculoasă, acordarea unor concedii medicale de recuperare de lungă durată*, Comunicare la Consfătuirea USSM „Prevenirea şi combaterea tuberculozei în activitatea medico-militară", Spitalul Militar Oradea, 12-13 noiembrie 1987.
20. SERGENT, E., *Les reveiller dt la tuberculose pulmonaires chèz l'adulte*, Masson, Paris, 1933.
21. VIIŞOREANU, A. ; ISPAS, L. T. ; SOCOŞAN, G., *Aspecte clinicoradiologice actuale în tuberculoza pulmonară la adulţii tineri*, Comunicare la Consfătuirea USSM „Prevenirea şi combaterea tuberculozei în activitatea medico-militară, Spitalul Militar Oradea, 12-13 noiembrie 1987.
22. * * * *Ordinul ministrului sănătăţii nr. 2/1982, privind stabilirea atribuţiilor unităţilor sanitare, a sarcinilor personalului sanitar, precum şi a normelor tehnice în prevenirea şi combaterea tuberculozei*, Buletinul Ministerului Sănătăţii 1982, *2*.

CAPITOLUL 7

PNEUMONIA CU ACTINOMYCES ISRAELI (ACTINOMICOZA PULMONARĂ)

Actinomicoza este una din primele boli umane cu etiologie microbiană recunoscută. Agentul etiologic — *Actinomyces israeli* — a fost descris şi denumit astfel de Israel (1878), Panflick (1879) şi respectiv de Wolf şi Israel (1891), după ce Cohn, în anul 1872, apoi Bellinger, în 1877, şi respectiv Herz, în 1875 observaseră şi descriseseră actinomicetele *(Actinomyces bovis)* în abcesele maxilare la bovine.

Mult timp actinomicetele au fost considerate fungi, iar rolul lui *Actinomyces israeli* ca agent etiologic al actinomicozei umane a fost multă vreme controversat [9, 12].

7.1. Etiologie

Din punct de vedere taxonomic *A. israeli* este încadrat în clasa *Bacteria*, ordinul *Actinomycetales*, familia *Actinomycetaceae*, genul *Actinomyces*. Genul *Actinomyces* include 5 specii, dintre care *A. israeli* este specia reprezentativă ca agent etiologic al actinomicozei umane ; ea este inclusă în grupa agenţilor majori ai infecţiilor anaerobe (Finegold 1977).

Cea mai mare parte a speciilor *(A. israeli, A. naeslundi, A. odontoliticus, A. viscosus)* sînt prezente în microbiocenoza orofaringiană, mai ales în ariile ecologice în care sînt condiţii de dezvoltare : placa bacteriană dentară, tar-

trul, șanțul gingival, criptele amigdaliene etc. La aceste niveluri se formează o serie de asociații microbiene ce scad potențialul redox și elaborează factorii de creștere necesari multiplicării actinomicetelor.

Actinomicetele sînt bacterii filamentoase, ramificate și segmentate, cu aspect difteroid, imobile și nesporulate, anaerobe sau facultativ microaerofile și cresc pe medii de cultură obișnuite.

Filamentele au tendință la fragmentare, dînd naștere la forme cocobacilare care din punct de vedere al colorabilității seamănă cu corinebacteriile sau micobacteriile.

În cultură *A. israeli* formează filamente fine dispuse radial, cu ramificații scurte în formă de *T* sau *Y*, filamente care ulterior se segmentează în forme bacilare, difteroide sau cocobacilare. Diametrul transvers este de aproximativ 1 micron, iar îngroșările centrale sau periferice ating 5-10 microni [9, 12].

Această variație morfologică a actinomicetelor a fost considerată ca un ciclu evolutiv de tipul : filament septat → celulă „inițială" →germinare → filament secundar neseptat → fragmentare și formare de elemente de reproducere [12].

Actinomicetele nu formează endospori și nu posedă cili sau capsulă. Ele se colorează inegal Gram-pozitiv, unele specii fiind slab acid-alcoolorezistente, iar prin colorație cu hematoxilină eozină apar eozinofile [9, 12].

Cînd actinomicetele se dezvoltă în țesuturi, se constată că la periferia coloanei actinomicotice, în jurul filamentelor, se depun pediculi lipoidici, astfel încît elementele măciucate apar roșii la o colorație Ziehl-Nielsen sau Gram-negative și, întrucît sînt eozinofile, pe secțiunile histopatologice apar colorate cu hematoxilină-eozină [1, 9, 12].

7.2. Date epidemiologice

Infecțiile cu *A. israeli* apar pe tot globul fără legătură cu clima, ocupația și vîrsta. Din punctul de vedere al incidenței pe sexe, actinomicoza pare a fi mai frecventă la bărbați decît la femei. Date exacte cu privire la incidența

și prevalența acestei boli nu se cunosc, deși boala nu este tocmai rară [8].

Actinomicoza apare și la diferite specii de animale, fără a fi însă transmisibilă la om. Nu este demonstrată nici transmisibilitatea interumană.

7.3. Fiziopatologie

Apariția actinomicozei este condiționată de existența *A. israeli* în flora orofaringiană la peste 5% din populația sănatoasă [9], de crearea unor asociații bacteriene cu potențial patogen, precum și de existența unor deficite în mecanismele locale de apărare.

A. israeli este slab invaziv, necesitînd pentru dezvoltare și multiplicare existența unor breșe în mucoase și prezența unor țesuturi devitalizate care să-i creeze condițiile de anaerobioză necesare [1, 9, 12].

În acest context, principalul mecanism fiziopatologic pare a fi reprezentat de constituirea unor asociații bacteriene (de exemplu, actinobacilul *Actinomyces comitans* sau diferiți streptococi de grup A pentru actinomicoza cervicofacială, și respectiv *E. coli* și diverse microorganisme enterale pentru actinomicoza abdominală) [4, 10].

Aceste asociații bacteriene conduc la formarea unor mici breșe la nivelul mucoaselor sau chiar a unor focare locale necrobiotice importante ce au drept urmare, pe de o parte, scăderea potențialului redox și elaborarea de factori favorizanți pătrunderii și multiplicării actinomicetelor, iar pe de altă parte reducerea conținutului local de oxigen, creîndu-se astfel un mediu local anaerob propice dezvoltării actinomicetelor.

Deși favorizează multiplicarea și dezvoltarea actinomicetelor, condițiile locale nu sînt suficiente declanșării procesului acut infecțios. Se pare că în această etapă un rol determinant revine adsorbției actinomicetelor astfel multiplicate pe membranele celulelor înconjurătoare [4]. Adsorbția lor la nivelul celular este condiționată de realizarea între macromoleculele complementare a unor legături

hidrofobice, Van der Waals sau de hidrogen [2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11]. Legăturile hidrofobice se stabilesc mai ales la nivelul plăcilor dentare, ceea ce explică în parte cantonarea actinomicetelor în această zonă și mai greu la nivelul țesuturilor înconjurătoare.

Dezvoltarea procesului infecțios este favorizată și de un oarecare deficit în imunitatea mediată celular a gazdei, care nu poate stăvili invazia bacteriană.

Odată constituite condițiile locale și realizată colonizarea breșelor biologice cu actinomicete, procesul infecțios se declanșează și se propagă.

La nivel pulmonar procesul infecțios se grefează prin aspirarea actinomicetelor o dată cu conținutul orofaringian al plăcilor dentare, al granulelor amigdaliene contaminate, precum și al corpilor străini ce transportă acest microorganism sau, mai rar, prin diseminarea directă a formei cervicofaciale sau abdominale (în special hepatice). Mult mai rar este descrisă însămînțarea pulmonară hematogenă.

Se instalează astfel leziuni histopatologice caracterizate printr-un proces mixt — supurativ, granulomatos și fibros — în care elementul caracteristic major este reprezentat de „granulele de sulf". Acestea se prezintă sub formă de grunji mici gălbui, care cu hematoxilină-eozină se colorează central bazofil, iar la periferie ca raze eozinofile (de unde și denumirea de *Actinomycetes* — *ray fungus*). Ele se termină cu o formațiune piriformă — „măciucă" —, care constă din complexe imune rezultate din teaca ce înconjoară un filament central unic și care reprezintă de fapt microorganismul însuși.

Propagarea infecției are loc prin contiguitate, ignorînd existența oricăror bariere tisulare și producînd în ultimă instanță traiecte de drenaj sinuoase, de unde ulterior sînt invadate țesuturile înconjurătoare.

Cînd răspunsul gazdei tinde să limiteze și să înlăture procesul infecțios apare o reacție granulomatoasă însoțită de fibroză intensă, al cărei rezultat final constă din formarea de cicatrice multiple deformante.

7.4. Manifestări clinice

Clinic, actinomicoza se poate prezenta sub următoarele forme: cervicofacială, toracopulmonară și abdominală [8, 9, 12, 13].

În forma toracopulmonară se constituie un abces pulmonar și se formează traiecte sinuoase. Localizarea pulmonară este predominant bazală și hilară, fiind cel mai adesea unilaterală.

Examenul clinic sugerează de obicei existența unui proces pulmonar cronic, fapt ce se datorează atît evoluției inițial torpide a bolii, cît și tendinței marcate de diseminare a procesului infecțios prin contiguitate spre elementele anatomice de vecinătate (pericard, pleură, perete toracic și țesut subcutanat supraiacent, cavitate abdominală).

Diagnosticul este sugerat de tendința la infecții intercurente — care de fapt reprezintă recrudescența procesului infecțios pulmonar actinomicotic — și de prezența unei tuse cu expectorație cvasicaracteristice, în spută existînd așa-zisele „granule de sulf".

Suspiciunea clinică de actinomicoză pulmonară devine și mai pregnantă atunci cînd radiologic se decelează „fisuri" pulmonare încrucișate, precum și traiecte sinuoase ce conduc spre peretele toracic, care au tendință la fistulizare. La nivelul peretelui toracic se pot observa de asemenea procese pseudotumorale, de consistență lemnoasă, care în timp fistulizează spontan, iar o dată cu limitarea procesului supurativ sînt înlocuite de cicatrice fibroase deformante.

Complicațiile actinomicozei sînt generate de marea tendință de diseminare prin contiguitate a procesului infecțios, precum și de aceea de limitare a procesului infecțios care se realizează prin fibroză. Se produc astfel detractări mari ale structurii parenchimatoase pulmonare, traduse prin formarea de benzi de fibroză, afectarea pleurei cu constituire de empieme pleurale, lezarea cartilajelor costale, a țesutului osos a coastelor, a țesutului subcutanat și a pielii de la nivelul toracelui, precum și a pericardului și/sau miocardului.

La nivelul coastelor apar inițial modificări periostale, iar apoi leziuni osteolitice.

Infecția poate progresa spre pericard, care conduce la pericardită purulentă și apoi constrictivă, interesînd, mult mai rar, miocardul și/sau endocardul.

De asemenea, procesul infecțios poate penetra diafragmul și pătrunde în cavitatea abdominală.

7.5. Date paraclinice

Examenul radiologic al bolnavilor cu actinomicoză pulmonară evidențiază adesea un aspect cvasicaracteristic denumit *fungus ball* — aspect caracteristic mai ales aspergilozei pulmonare ; se constată de asemenea formarea de treneuri fibroase, sinuoase, cu traiect spre peretele toracic.

Datele de laborator nu înregistrează modificări patologice caracteristice.

7.6. Diagnostic etiologic

Diagnosticul etiologic va fi pus pe izolarea directă a microorganismului din produsele patologice. Confirmarea bacteriologică este posibilă numai în aproximativ 50% din cazuri, deoarece este greu să se obțină un mediu anaerob de cultură la care se adaugă lipsa asociației bacteriene.

Cheia diagnosticului etiologic este frotiul colorat Gram, unde se pot observa microorganisme filamentoase, ramificate care, colorate Ziehl-Nielsen, nu sînt acid-alcoolorezistente.

A. israeli poate fi evidențiat și în „granulele de sulf" strivite și colorate Gram.

Aspirația transtraheală este contraindicată, ea putînd sta la baza constituirii unor abcese pe traiectul de puncționare.

Diagnosticul etiologic este prin excelență bacteriologic, neexistînd deocamdată teste serologice și nici cutanate

adecvate. Deși s-au utilizat anticorpi marcați cu fluoresceină pentru identificarea *A. israeli* în țesuturi și respectiv în culturi, aceștia nu au o utilitate diagnostică generală.

7.7. Terapie etiotropă

Antibioticul de elecție este Penicilina G, în doze de 4-6 milioane de unități/zi, administrată i.v., în bolus, în 2 prize egale la 12 ore, timp de 4-6 săptămîni, urmată de Penicilina V, în doze de 2-4 milioane unități/zi și *per os* timp de 12-18 luni. Acest tratament prelungit este dictat de tendința la recăderi, datorată faptului că antibioticul nu poate pătrunde în anumite țesuturi devitalizate.

Ca antibiotice alternative pot fi folosite tetracicline, macrolide (Eritromicină), lincosanide (Lyncomicin, Clyndamicin).

Deși este recunoscută constituirea de asociații bacteriene cu rol în declanșarea procesului infecțios, în cazul actinomicozei nu este necesară instituirea unei terapii particulare acestor asociații bacteriene.

În afara tratamentului antibiotic — conservator —, în unele cazuri se impun metode chirurgicale adjuvante.

7.8. Evoluție și prognostic

Evoluția și prognosticul sînt în funcție de forma și severitatea bolii în momentul diagnosticării. De obicei însă sub antibioterapie nu se înregistrează constituirea de sechele deformante și nici decese. Uneori se pot produce recăderi mai ales în cazurile subtratate sau neglijate.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

1. CĂRUNTU, F. ; CĂRUNTU, VERONICA, *Vademecum de boli infecțioase*, Editura Medicală, București, 1979, 440.
2. CISAR, J. O. ; DAVID, V. A. ; CURL, S. H. ; VATTER, A. E., *Exclusiv presence of lactose-sensitive fimbriae on a typical*

strain (WV'J45) of *Actinomyces naeslundi*, Infect. Immun., 1984, 46, 453.
3. CLARA, F., *Chimiothérapie anti-infectieuse : stratégie anti-infectieuse : perspectives et spéculations*, Méd. et Hyg., 1987, 45, 24.
4. CLARK, W. B., LANE, M. D. ; BEEM, J. E. ; BRAGG, S. L. ; WHEELER, T. T., *Relative hydrophobicities of Actinomyces viscosus and Actinomyces naeslundi strains and their adsorption to saliva-treated hydroxyapatite* ; Infect. Immun., 1985, 47, 3, 730.
5. CLARK, W. B., *Actinomyces fimbriae and adherence to hydroxyapatite*, în *Molecular basis of oral microbial adhesion*, Edited by Mergenhagen S. and Rosan B., American Society for Microbiology, Washington D. C., 1985, 103.
6. CLARK, W. B. ; WEBB, E. L. ; WHEELER, T. T. ; FISCHL-SCHWEIGER, W. ; BIRDSELL, D. C. ; MANSHEIM, B. J., *Role of surface fimbriae (fibrils) in the adsorption of Actinomyces species to saliva-treated hydroxyapatite surfaces*, Infect. Immun., 1981, 33, 908.
7. CLARK, W. B. ; WHEELER, T. T. ; CISAR, J. O. ; *Specific inhibition of adsorption on Actinomyces viscosus T14V to saliva treated hydroxyapatite by antibodies against type I fimbriae*, Infect. Immun., 1984 43, 497.
8. DRUTZ, D. J. ; *Actinomycosis*, în *Cecil text book of medicine*, 17th Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1985, 1612.
9. DUCA E. ; DUCA, M. FURTUNESCU, M., *Microbiologie medicală*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1979, 540.
10. FARIS, A. ; WADSTROM, T. ; FREER, J. H., *Hydrophobic adsorption and hemaglutinating properties of E. coli possessing colozination factor antigens (CFA/I or CFA/II) type 1 pili, or other pili*, Curr, Microbiol., 1981, 5, 67.
11. GIBBONS, R. J., *Adhesion of bacteria to surfaces of the mouth*, în *Microbial adhesion to surfaces*, Edited by R. C. W. Berkley, J.. M. Lynch, J. Melling, P. R. Rutter, B. Vincent, Ellish/Horwood Ltd., London, 1980, 351.
12. LEONDARI, V., *Genul Actinomyces*, în *Bacteriologie medicală*, vol. II, sub red. V. Bîlbîie, N. Pozsgi, Editura Medicală, București, 1985, 512.
13. UTZ, P. J., *The pulmonary mycosis*, in *Pulmonary diseases and disorders*, Edited by A. P. Fishman, Mc. Grow-Hill Book Company, 1980, 1016.

CAPITOLUL 8

PNFUMONIA CU NOCARDIA ASTEROIDES (NOCARDIOZA PULMONARĂ)

Cunoscută și sub denumirea de micetom pulmonar [6.15], pneumonia cu *Nocardia asteroides* este o infecție care în circa două treimi din cazuri interesează în mod primar plămînul.

La persoanele fără imunodeficiențe dovedite ea îmbracă de obicei aspectul unei infecții supurative cronice sau subclinice caracterizată prin pneumonie și diseminare hematogenă, în timp ce la cei imunodeprimați nocardioza înregistrează forme acute agresive.

8.1. Etiologie

Agentul etiologic al nocardiozei (micetomului pulmonar) este o bacterie, *Nocardia asteroides*. Alături de *Nocardia brasiliensis* și *Nocardia caviae, Nocardia asteroides* este inclusă în genul *Nocardia* al familiei *Nocardiaceae*, gen care cunoaște peste 40 de specii, majoritatea fiind saprofite [4, 7].

Deși toate speciile amintite pot genera infecții la om, cea mai frecvent implicată în infecțiile umane pulmonare și sistemice (în special nervoase) este *Nocardia asteroides*.

Speciile de *Nocardia* sînt întîlnite de obicei în sol, pe paie, iarbă și resturi vegetale putrezite, contaminînd astfel și aerul din mediul înconjurător.

Nocardia asteroides recunoaște 3 subtipuri ce se manifestă ocazional printr-un tablou diferit al sensibilității la antibiotice, toate fiind însă rezistente la Rifampicină [6].

Din punct de vedere morfologic, în timpul fazei de creștere logaritmică, *N. asteroides* se prezintă sub forma unor celule filamentoase ramificate, amintind de *Actinomycete,* iar ulterior, sub forme mici cocobaciliare. Filamentele au o grosime de aproximativ 0,5 microni. Pe frotiurile colorate Gram apar Gram-pozitive, iar pe frotiurile colorate Ziehl-Nielsen sînt parțial și slab acid-alcoolorezistente [3, 4, 7].

O caracteristică a nocardiilor constă în pigmentarea granulelor așa-zise miceliene în roșu, galben sau negru — granule ce apar astfel colorate în puroi.

În ce privește cultivabilitatea, *N. asteroides* este obligatoriu aerobă și produce pe mediile de cultură obișnuite colonii roșii sau galbene — mai ales în culturile vechi [4, 7, 15].

8.2. Date epidemiologice

Calea de transmitere este aerogenă, prin inhalarea de praf contaminat [14], fără legătură cu ocupația, interesînd de 2-3 ori mai frecvent sexul masculin decît pe cel feminin [14, 7]. Nocardioza poate apare la orice vîrstă, la persoane sănătoase sau la cei cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, dar mai ales la subiecții ce prezintă o condiție de imunodepresie, de exemplu LED, sarcoidoză, SIDA, boli cronice granulomatoase, silicoză, proteinoză alveolară, disglobulinemii, terapie cronică cu corticosteroizi, neoplasme solide sau hematologice [3, 6, 7].

În afara afectării pulmonare, nocardioza poate genera și infecții cutanate primare, mai ales după un traumatism local, infecții cutanate care pot sau nu să disemineze [6, 11].

8.3. Fiziopatologie

Mecanismele fiziopatologice din cadrul nocardiozei sînt în prezent mai mult intuite decît dovedite. Se pare că infecția cu *N. asteroides* s-ar produce la cei ce ar prezenta un deficit în apărarea nespecifică mediată celular. Deficitul ar consta în imposibilitatea macrofagelor alveolare de a fagocita, liza și, respectiv, prelucra antigenul de *N. asteroides* în superantigen în vederea amorsării răspunsului imun [1, 8]. La baza acestui deficit ar sta, pe de o parte, capacitatea *N. asteroides* (aflate în faza de creștere logaritmică) de a preveni fuziunea fagolizozomală în macrofagele alveolare [6], iar pe de altă parte conținutul scăzut în fosfatază acidă al macrofagelor alveolare [1, 8]. S-a observat astfel că macrofagele de diverse origini tisulare cu o activitate scăzută a fosfatazei acide nu numai că nu pot ucide, dar nici măcar nu pot inhiba creșterea *N. asteroides*; macrofagele cu o activitate normală a fosfatazei acide pot inhiba creșterea *N. asteroides,* fără a o putea însă ucide, iar macrofagele cu activitate crescută a fosfatazei acide ucid majoritatea nocardiilor fagocitate [1].

În urma studiilor efectuate în vederea evaluării capacității macrofagelor normale din diferite țesuturi de a inhiba și ucide *Nocardia asteroides,* s-a constatat că cele mai active sînt macrofagele splenice, urmate de cele peritoneale, alveolare și celulele Kupffer; în cazul organismelor imunizate față de *N. asteroides* cele mai active sînt celulele Kupffer, iar apoi, în ordine, macrofagele peritoneale, alveolare și respectiv splenice [6, 8, 1].

Aceste diferențe funcționale a macrofagelor ar favoriza cantonarea și replicare *N. asteroides* la nivel pulmonar. Astfel, din punctul de vedere al activității fosfatazei acide și respectiv al capacității de inhibare a creșterii și uciderii nocardiilor [1, 8] macrofagele alveolare se situează pe locul trei.

Examinarea leziunilor induse de *N. asteroides* a evidențiat existența unor infiltrate bogate în neutrofile. Aceste infiltrate cu polimorfonucleare (PMN) se observă încă din primele zile ale infecției, ca și cum organismul

ar tenta să suplinească deficitul în imunitatea mediată celular care predispune la infecție. Întrucît neutrofilele nu sînt însă suficiente pentru eradicarea infecției cu *N. asteroides*, în lipsa tratamentului activ infecția clinică progresează lent. Deși se adună în număr mare în zonele afectate, PMN nu sînt nici ele foarte eficace, deoarece ucid doar 50% din *N. asteroides*, față de potențialul de distrugere de peste 90% pentru alte specii bacteriene [8, 9].

Deși capacitatea PMN de a distruge *N. asteroides* este relativ mică, migrarea lor în aceste zone este benefică pentru gazdă. Astfel PMN inhibă formarea filamentelor (cînd cresc nocardiile formează filamente) fără a induce modificări ultrastructurale, scad UFC (unitate formatoare de colonii) cu aproximativ 10-20% [8, 9], interacționează cu *Nocardia asteroides* și fagocitează formele în faza de creștere logaritmică, inhibă ingestia de către nocardii a produșilor metabolici necesari — de exemplu a aminoacizilor sau a uracilului [2, 8, 9, 10].

Cînd mecanismele imunității celulare nu se activează PMN sînt în continuare recrutate, formînd abcese pulmonare [1, 8, 9], așa cum de altfel se observă și clinic în majoritatea cazurilor de nocardioză. Ca atare, nocardioza se caracterizează prin supurație și formare de abcese, precum și prin diseminare hematogenă cu tendință de interesare a sistemului nervos central, rinichiului și pielii.

Din punct de vedere histologic, pe prim plan este aspectul de supurație ce mimează o infecție bacteriană piogenă, colorația cu hematoxilină-eozină neputînd evidenția *N. asteroides*, nocardii ce pot fi vizualizate prin colorație Gram sau Gomori [3, 4].

8.4. **Manifestări clinice**

În aproximativ 75% din cazuri nocardioza se prezintă ca un proces pneumonic; în restul de 25% procesul pulmonar este inaparent sau tranzitor [6, 15].

Debutul clinic se însoțește de febră, durere pleurală, dispnee și tuse productivă cu expectorație purulentă și adesea sangvinolentă, examenul clinic pulmonar putînd sau nu evidenția un proces de condensare pulmonară.

Complicațiile nocardiozei sînt generate în special de tendința mare de diseminare hematogenă. În 25-40% din cazuri se constată o diseminare la nivelul sistemului nervos central, asociată sau nu cu meningită, ce se traduce clinic ca un proces înlocuitor de spațiu, cu cefalee și semne neurologice de focar [6, 15, 16, 17]. În ordinea relativă a frecvenței pot fi interesate: pielea și țesutul subcutanat, pleura și peretele toracic, rinichiul, ochiul, ficatul și nodulii limfatici.

Aproximativ 55% din bolnavi nu au însă focare de tip metastatic decelabile, motiv pentru care o radiografie de torace negativă nu trebuie să excludă posibilitatea diseminării. Este de remarcat faptul că diseminarea hematogenă este mult mai frecventă la imunodeprimați [18].

8.5. **Date paraclinice**

Examenul radiologic pulmonar evidențiază inițial un infiltrat segmentar sau lobar, care adesea evoluează rapid spre formarea unei cavități cu pereți groși. În fazele mai tardive pot apare blocuri, noduli, empiem, fisuri grosolane în parenchimul pulmonar și chiar interesarea peretelui toracic amintind de actinomicoză.

Nocardioza se poate prezenta de asemenea și ca un abces pulmonar cronic solitar sau ca fibroză pulmonară progresivă. Frecvent există interesare hilară și calcificări. Este de menționat că aspectul radiologic este nepatognomonic și adesea este complicat de boli pulmonare preexistente.

Din punct de vedere al datelor de laborator, în nocardioză se întîlnesc semnele obișnuite de infecție și inflamație.

8.6. Diagnostic etiologic

Diagnosticul etiologic presupune izolarea și identificare *N. asteroides* prin orice mijloace, frecvent prin metode invazive, pornind de la aspirat și spălătură bronșică pînă la biopsie pulmonară cu torace deschis.

În scop diagnostic vor fi folosite sputa, lichidul pleural, secrețiile venite pe orificiul de traheostomă, aspiratele transtraheale, lichidul de spălătură bronșică, fragmentele de biopsie transbronșică, aspiratul puncției pulmonare percutane și respectiv fragmentele obținute de la biopsia pulmonară cu torace deschis, din care se vor face culturi pe medii obișnuite (de preferat pe medii pentru micobacterii sau fungi) și respectiv frotiuri colorate Gram, Ziehl-Nielsen și/sau Gomori [3, 4, 6, 7].

Diagnosticul este cu atît mai dificil de stabilit cu cît la persoanele cu status imun intact și boală cu evoluție cronică nocardioza poate fi ușor confundată cu tuberculoza, diverse micoze sau infecții bacteriene, piogene, precum și cu procese tumorale maligne.

În cazul metastazelor septice cutanate se impune puncționarea acestor abcese cu efectuarea imediată de culturi și frotiuri și/sau biopsierea lor, precum și executarea examenelor histopatologice și, evident, a culturilor.

În majoritatea cazurilor se impune tomografia cerebrală computerizată, ce poate decela abcese cerebrale mute sau focare de cerebrită.

8.7. Terapie etiotropă

Majoritatea tulpinilor de *N. asteroides* sînt sensibile la sulfamide, care de altfel reprezintă și chimioterapia de elecție. Inițial se vor administra 6-10 g/zi sulfadiazină sau sulfizoxazol [5, 6, 12, 13]. Durata terapiei nu este bine definită, majoritatea autorilor sugerînd ca celor cu status imun teoretic normal să li se administreze sulfamide cel puțin 6 săptămîni după recuperarea clinică, iar celor cu imunodeficiențe minimum un an.

Este de menționat faptul că cei profund imunodeprimați nu răspund corespunzător la sulfamide, motiv pentru care se recurge la alte chimioterapice suplimentare cum ar fi : Cicloserina, Ampicilina, Tetraciclina, Eritromicina, Streptomicina și alte aminoglicozide sau Cotrimoxazol (în special) [5, 12, 13].

La cei cu intoleranță la sulfamide se pot administra alternativ o serie de chimioterapice : Amikacin, Minociclin, Cloramfenicol.

În vederea depistării complicațiilor neurologice astfel de bolnavi vor fi monitorizați prin efectuarea de tomografie axială computerizată cerebrală.

8.8. Evoluție și prognostic

Evoluția și prognosticul depind de statusul imun al gazdei și respectiv de existența diseminărilor hematogene în momentul începerii terapiei. În orice condiții, imunodeprimații au un prognostic rezervat, ei prezentînd adesea forme severe, rapid progresive.

Înainte de apariția sulfamidelor se recuperau numai circa 25% din bolnavi, iar după introducerea sulfamidelor rata recuperărilor a crescut la peste 50% [6]. Cînd diagnosticul a fost stabilit cu promptitudine, unii autori [6, 11] au raportat recuperări de circa 75% chiar la imunodeprimați. Pacienții cu interesări ale sistemului nervos central au de obicei un prognostic sever.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BLACK, C. M. ; BEAMAN, B. L. ; DONOVAN, R. M. ; GOSDSTEIN, E., *Intracellular acid phosphatase content and ability of different macrophage population to kill Nocardia asteroides,* Infect. Immun., 1985, *47,* 2, 375.

2. BEAMAN, B. L. ; GERSHWIN, M. E. ; AHMED, Al. ; SCATES, S. M. ; DEEM, R., *Respons of CBA/A-DBA2/F1 mice to Nocardia asteroides,* Infect. Immun, 1982, *35,* 111.

3. CĂRUNTU, F. ; CĂRUNTU, VERONICA, *Vademecum de boli infecțioase*, Editura Medicală, București, 1979, 156.
4. COLLEE, J. G. ; WINTON, F. W. ; GILLIES, R. R. ; COLLINER, J. F., *Bacterology. Bacteria of medical importance*, in *A companion to medical studies*, tom II, Second Edition, Blackwell Scientific Publication, Oxford, London, Edinburgh, Boston, 1980, 22.
5. CURRY, W. A., *Human nocardiosis. A clinical review and selected case reports*, Arch. Intern. Med., 1980, *140*, 818.
6. DRUTZ, J. D., *Nocardiosis* in *Cecil text book of medicine*, 17th Edition, W. B. Saunders-Company, Phyladelphia 1985, 1613.
7. DUCA, E. ; DUCA, M. ; FURTUNESCU, G., *Microbiologie medicală*, Ediția a II-a, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1979, 543.
8. FILLICE, G. A., *Inhibition of Nocardia asteroides by neutrophils*, J. Infect. Dis., 1985, *151*, *1*, 47.
9. FILLICE, G. A. ; BEAMAN, B. L. ; KRICK, J. A. ; REMINGTON, J. S., *Effects of human neutrophils and monocytes on Nocardia asteroides, failure of killing despite occurence of oxidative metabolic burst*, J. Infect. Dis., 1980, *142*, 432.
10. FILLICE, G. A. ; BEAMAN, B. L. ; REMINGTON, J. S., *Effects of activated macrophages on Nocardia asteroides*, Infect. Immun., 1980, *27*, 643.
11. ISPAS, L. T. ; STREINU-CERCEL, A., *Pneumoniile infecțioase la pacienții imunodeprimați*, Pneumoftiziologia, 1986, XXXV, 2, 113.
12. MAYAUD, C. ; AKOUN, G., *Conduite du diagnostique des pneumopathies chèz les immunodéprimés*, Méd. et Hyg., 1986, *44*, 585.
13. PALMER, D. L. ; HARVEY, R. L. ; WHFELER, J. K., *Diagnostic and therapeutic consideration in Nocardia asteroides infection*, Medicine, 1974, *53*, 391.
14. REY, M. ; BEYTOUT, J. ; PETIT, M. F. ; TRAVADE, Ph., *Le traitement des situations fébriles associées à une granulopénie*, Méd. et Hyg., 1986, *44*, 585.
15. SIMPSON, G. L. ; STINSON, E. B. ; EGGER, M. J. ; REMINGTON, J. S. *Nocardial infection in the immunocompromised host. A detailed study in a defined population*, Rev. Infect. Dis., 1981, *3*, 492.
16. SMEGO, R. A. Jr. ; MOFLLER, M. B. ; GALLIS, H. A., *Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy in Nocardia infections*, Arch. Intern. Med., 1983, *143*, 711.
17. STEVENS, D. A. ; PIER, A. C. ; BEAMAN, B. L. ; MOROZUMI, P. A. ; LOVETT, I. S. ; HOUANG, E. T., *Laboratory evaluation of an autbreak of nocardiosis in immunocompromised hosts*, Am. J. Med., 1981, *71*, 928.
18. UTZ, P. J., *The pulmonary diseases and disorders*, ed. A. P. Fishman, McGraw-Hill Book Company, Philadelphia, Toronto, 1980, 1016.

CAPITOLUL 9

PNEUMONIILE INTERSTIȚIALE (ATIPICE)

Pneumoniile atipice includ un grup de afecțiuni ce îmbracă aspecte clinice, radiologice și biologice din ambele tipuri : piogene și virale.

Etiologic sînt implicați în principal 3 agenți — *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* și *Coxiella burnetti* — care generează un aspect pulmonar radiologic caracterizat prin prezența de infiltrate difuze sau în focar.

Sediul infecției este plăminul, la care se asociază o serie de manifestări extrapulmonare ce distrag atenția de la afectarea pulmonară, luînd astfel un aspect de boală sistemică.

Din punct de vedere terapeutic răspund la terapia antibacteriană.

9.1. PNEUMONIA CU MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Între anii 1930 și 1940 s-a descris o pneumonie a cărei agent nu era identificat. Aceste cazuri de pneumonie au fost denumite atipice și Eaton a definit un agent asociat, transmisibil, astfel încît această entitate a devenit cunoscută sub denumirea de pneumonie cu agent Eaton — agent etichetat ulterior ca fiind *Mycoplasma pneumoniae*.

9.1.1. Etiologie

Acest microorganism este un membru al clasei *Mollicutes,* familia *Mycoplasmataceae* [14, 42, 64]. Dintre micoplasmele umane, *Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis* și *Ureaplasma ureatiticum* (tulpinile T) s-au dovedit pînă în prezent a fi în mod cert patogene pentru om [2, 4, 31, 42].

Mycoplasma pneumoniae poate fi cultivată pe medii artificiale (acelulare) și pe mediu solid (cu agar) ; ea crește sub forma unor colonii caracteristice, care au un centru mai compact, îngropat în grosimea mediului, și un halou periferic, difuz, dat de dezvoltarea coloniei pe suprafața mediului, totul îmbrăcînd aspectul de „ou prăjit" sau „ochi" [14, 42, 58].

La microscopul electronic *M. pneumoniae* prezintă o extremitate cu aspect de bulb „gîtuit", iar cealaltă extremitate este ascuțită. Vîrful ascuțit este format dintr-un miez central dens, ca o nuia, înconjurat de un spațiu transparent, care, la rîndul său, este înconjurat de membrana celulară [4, 58, 69, 70].

Membrana celulară, cu structură trilaminată, are un conținut bogat în lipide. Se consideră că majoritatea lipidelor micoplasmei ar fi localizate în membrană, fiind reprezentate de fosfolipide, glicolipide și lipide neutre [58]. Se pare că structura ar juca un rol important în patogenitate.

Micoplasmele sînt lipsite de perete rigid (peptidoglican), ceea ce le face rezistente la peniciline și cefalosporine.

Mycoplasma pneumoniae are o lungime medie de 0,2μ.

9.1.2. Epidemiologie

Infecțiile cu *Mycoplasma pneumoniae* apar pe tot globul ; în timpul epidemiilor incidența acestei infecții crește de 3-5 ori. Principalele victime sînt copiii peste 6 ani și tinerii, incidența scăzînd mult după vîrsta de 40 ani [4, 5, 6, 15, 18, 32, 42, 58]. Se pare că peste 20% din toate pneumoniile din rîndul populației ar fi produse de *M. pneumoniae*, iar în mediul militar ea ar fi responsabilă de peste 50% din pneumonii [32, 42].

Unitatea epidemiologică majoră este reprezentată de colectivități, lucru sugerat de transmisibilitatea scăzută, ce necesită un contact prelungit. Odată germenele introdus în colectivitate, infecția se răspîndește lent, în decursul a cîtorva luni de zile, interesînd jumătate pînă la două treimi din membrii colectivității. În parte, acest lucru ar putea fi explicat de motilitatea relativ scăzută a *M. pneumoniae*, a cărei viteză de deplasare, studiată prin microcinematrografie, atinge cca 1-2 microni pe secundă, iar perioadele de deplasare sînt întrerupte de scurte intervale de odihnă [57, 58].

9.1.3. Fiziopatologie

Fiecare etapă din evoluția acestei pneumonii este marcată de o serie de mecanisme fiziopatologice, care, la rîndul lor, sînt amorsate de stimuli specifici.

• **În perioada de incubație** — de cca 3 săptămîni — principalele mecanisme fiziopatologice sînt determinate de pătrunderea și aderarea micoplasmelor la nivelul epiteliului traheobronșic, precum și de motilitatea și rata înmulțirii locale a acestora. În consecință apar o serie de modificări patologice locale ce conduc la bronșiolită acută și pneumonie interstițială de vecinătate, modificări ce constau în îngroșarea pereților bronșiolari, edem, congestie vasculară și apariția unui infiltrat inflamator cu celule mononucleare. Astfel, odată pătrunse în tractul respirator — calea de transmitere fiind aerogenă — micoplasmele tind să se fixeze pe receptorii acidului neuraminic de pe celulele epiteliului traheobronșic. Fixarea lor la acest nivel conduce la paralizarea și îngrămădirea cililor, slăbind în acest fel unul dintre cele mai importante mecanisme de apărare locală nespecifică a aparatului respirator și anume covorul mucociliar. Modificările

cililor și microvililor adiacenți favorizează atît aderarea de noi micoplasme, prin intermediul structurilor lor terminale, la celulele epiteliului bronșic, cît și motilitatea acestora. Motilitatea micoplasmelor permite, pe de o parte, ocuparea spațiilor intercelulare de la nivelul epiteliului bronșic dezgolit de cili, iar pe de altă parte propagarea infecției de-a lungul arborelui traheobronșic. În acest context procesul de aderare ar avea cel puțin 3 consecințe imediate :

— previne eliminarea micoplasmelor o dată cu deplasarea covorului mucociliar ;

— micoplasmele absorb o mare cantitate de produși de nutriție din celula parazitată, folosind chiar și acizii grași și colesterolul din membranele subiacente [58] în vederea multiplicării lor. Ca urmare, micoplasmele apar în secrețiile bronșice cu circa 4 zile înaintea debutului clinic al bolii ;

— favorizează inițierea efectului citopatic prin produșii proprii de metabolism ai micoplasmelor, în special prin peroxizi. Datorită contactului strîns intercelular (dintre micoplasmă și celula parazitată) peroxizii nu pot fi atacați în timp util de peroxidazele și catalazele gazdei, ei putînd astfel acționa pe membranele celulelor epiteliului traheobronșic parazitate, la nivelul cărora induc în special peroxidarea lipidelor, de care micoplasmele au mare nevoie nutritivă. Mai mult decît atît, se pare că micoplasmele caută să-și întărească pozițiile, elaborînd o serie de enzime cu activități proteazice față de IgA_1 [31]. Aceste proteaze ar cliva moleculele de IgA_1 în regiunea balama, inactivîndu-le [31, 34, 38, 55].

În acest context distrugerea la suprafața epiteliului traheobronșic a moleculelor de IgA_1 specifice — care conferă în mod cert protecție față de infecția cu *Mycoplasma pneumonie* — ar favoriza o dată în plus atașarea micoplasmelor și colonizarea lor ulterioară [31].

Dacă pentru *Ureaplasma urealiticum* (tulpinile T) această activitate proteazică IgA specifică a fost dovedită [24, 31, 35, 36, 59], pentru *Mycoplasma pneumoniae* acest lucru nu a fost demonstrat însă cu certitudine [31].

Interesant este și faptul că aderarea micoplasmelor nu se face numai la nivelul epiteliului bronșic, ci și la nivelul macrofagelor alveolare și a fibroblaștilor. Cantonarea lor la acest nivel ar iniția amorsarea mecanismelor imunologice, în principal de tip celular (*M. pneumoniae* fiind un germene facultativ intracelular, dar obligatoriu legat strîns de membrana celulelor-gazdă). Așa s-ar explica, cel puțin în parte, prezența infiltratelor cu celule mononucleare intraluminal și peribronșic, precum și interstițial.

• **În perioada de stare a bolii** — ce durează cam 3-10 zile — se pare că pe prim plan stau mecanismele imunologice ce au drept rezultat, într-o primă fază, exprimarea clinică a manifestărilor respiratorii și sistemice, iar într-o a doua fază limitarea și rezolvarea procesului infecțios indus de prezența micoplasmelor la nivelul aparatului respirator.

În limitarea și rezolvarea procesului infecțios indus de *M. pneumoniae,* un rol important îi revine și *turn-over*-ului celular al epiteliului traheobronșic, care o dată cu eliberarea intraluminală a celulelor distruse — celule ce au atașate de membrana lor *M. pneumoniae* — scad doza infectantă a micoplasmelor, permițînd în același timp refacerea morfofuncțională a covorului mucociliar. Concomitent apar și IgAs — rezistente la acțiunea proteazelor — care conferă rezistență față de infecția cu *M. pneumoniae*.

Deși intră în acțiune din perioada de incubație, ultimele două mecanisme sînt responsabile, în parte, de remiterea acuzelor clinice și, implicit, de rezolvarea procesului infecțios, mai ales tardiv — în perioada de convalescență. Acest lucru ar fi demonstrat de izolarea, prin cultivare din secrețiile traheobronșice, a micoplasmelor timp de încă cîteva săptămîni de la remiterea clinică a bolii.

9.1.4. Manifestări clinice

În perioada de stare a bolii, suferinzii de pneumonie cu *M. pneumoniae* acuză o simptomatologie generală mar-

cată de cefalee, stare de rău, anorexie cu debut insidios, febră, frecvent otalgii (unul din trei pacienți), prezența însă a unei otite externe, medii sau a miringitei buloase fiind ocazională [4, 5, 42].

Din partea aparatului respirator se înregistrează tuse iritativă, care uneori se poate asocia cu o expectorație nepurulentă, mucoidă.

Pneumonia cu *M. pneumoniae* apare la 3-10% din persoanele infectate [4, 42] și majoritatea îmbracă forme clinice medii. Din acest motiv modificările pulmonare radiologice nu sînt depistate (acestea fiind de scurtă durată).

În cazurile netratate etiotrop, febra, cefaleea și starea de rău se remit în circa 3-10 zile, în timp ce tusea, ralurile și uneori modificările pulmonare radiologice pot persista cîteva săptămîni.

La cei cu tratament etiotrop, Tetraciclina sau Eritromicina grăbesc rezoluția bolii [42, 56].

În cursul bolii mai pot apare dureri retrosternale, raluri bronșice și mult mai rar hemoptizie și pleurezie. De asemenea, ocazional, pot apare adenopatie laterocervicală, diferite exanteme și conjunctivită.

Cu totul neobișnuit se întîlnesc bradicardie relativă față de febră, limfadenopatie generalizată și splenomegalie.

Infecția cu *M. pneumoniae* este relativ frecventă la pacienții cu boli pulmonare cronice, iar celor cu astm bronșic le pot precipita crizele.

La bolnavii de anemie cu hematii în seceră infecția cu *M. pneumoniae* induce adesea febră prelungită, pneumonii polilobare, pleurită și pleurezie, precum și leucocitoză importantă, chiar peste 25 000/mm^3. Uneori această pneumonie poate îmbrăca forme foarte severe, chiar letale, sau poate conduce la constituirea de sechele pleuropulmonare [42, 46, 51, 54].

Din punct de vedere clinicobiologic complicațiile pneumoniei cu *M. pneumoniae* pot fi la nivel pulmonar sau extrapulmonar.

• **Complicațiile pulmonare.** Cel mai des pot apare mici pleurezii, mai rar abcese pulmonare, și foarte rar sindrom de hiperlucență Swyer-James, care, cum se știe, se instalează și după rujeolă, tuse convulsivă, tuberculoză pulmonară, pneumonie cu adenovirusuri, aspirare de corpi străini sau radioterapie [4, 42]. Segmentele pulmonare hiperlucente s-ar datora unei bronșiolite obstructive și unei pneumonii extensive ce sînt urmate de modificări ale căilor respiratorii. Astfel, sîngele ar fi șuntat din ariile pulmonare afectate din cauza hipoventilației și datorită creșterii rezistenței arteriale pulmonare prin instalarea reflexului alveolovascular von Euler-Liljestrand-Rossier *. Concomitent se poate produce o retenție tranzitorie de CO_2. Odată remisă afecțiunea, funcția pulmonară revine de obicei la normal.

Foarte rar se descriu infecții bacteriene secundare — în care germenele copatogen se grefează pe fostele leziuni, devenite indemne [42, 62] — sau, mai frecvent, infecții de tip mixt, în care invazia bacteriilor copatogene apare simultan cu cea a *M. pneumoniae*.

• **Complicațiile extrapulmonare.** Manifestările sistemice ale infecției cu *M. pneumoniae* se exprimă la diferite niveluri :

— *Manifestări hematologice*, ce au la bază apariția izohemaglutininelor la rece. Prezența acestora poate avea atît repercursiuni directe asupra elementelor figurate ale sîngelui — hematii, trombocite, manifestate clinic prin anemie hemolitică autoimună cu anticorpi la rece și respectiv sub forma unei purpure trombocitopenice —, cît și repercursiuni indirecte, la distanță : sindrom Raynaud, acrocianoză, gangrenă simetrică periferică, coagulare intravasculară diseminată, insuficiență renală [4, 32, 42, 70]. Dintre acestea, anemia hemolitică autoimună cu aglutinine la rece apare cam la 5-10% din bolnavii cu pneumonie cu *M. pneumoniae* [4, 42, 70]. În aceste cazuri aglu-

* Reflexul von Euler-Liljestrand-Rossier se caracterizează prin apariția arterioloconstricției pulmonare ca urmare a scăderii concentrației saungvine a O_2 în arteriolele pulmonare.

tininele la rece sînt anticorpi de tip IgM ce conțin atît lanțuri kappa, cît și lambda *; ele reacționează cu antigenul I sau, mai rar, cu antigenul P [49] de pe suprafața hematiilor.

Cuplarea acestor anticorpi cu eritrocitele se face la temperaturi joase, în circulația periferică. Complexul IgM-hematie astfel format atrage și cuplează fracțiunea C_1 a complementului, activînd în acest mod calea clasică a complementului. Cînd complexul IgM-hematie-complement ajunge în circulația centrală, la 37°C, molecula de IgM se desface din complex, lăsînd complementul să distrugă hematia. Eritrocitele cuplate cu anticorpi și/sau complement au o durată de viață mai redusă și sînt fagocitate de macrofage în ficat, plămîni și splină, generîndu-se anemii minore, medii sau severe.

Pînă acum nu se cunoaște dacă sinteza acestor aglutinine la rece se datorește peroxidazelor produse de micoplasme (care ar altera membranele eritrocitelor făcîndu-le antigenice) sau unui imunogen micoplasmatic *cross*-reactant. Oricum, în aceste situații testul Coombs direct sau, mai frecvent, indirect poate fi pozitiv.

Sinteza de astfel de aglutinine la rece anti-I mai poate fi indusă și de alte infecții, în special virale, dar în aceste situații titrul lor nu depășește de obicei valoarea de 1 : 32 [4, 32, 42, 70].

Titrurile joase, sub 1 : 32, ale aglutininelor la rece nu au semnificație clinică pentru infecția cu *Mycoplasma pneumoniae*.

În cursul infecției cu *M. pneumoniae* mai poate apare hemoglobinurie paroxistică la rece, afecțiune ce se mai întîlnește și în sifilis, oreion, rujeolă, varicelă sau mononucleoză infecțioasă [1, 12, 4, 42].

— *Manifestările aparatului cardiovascular* constau în miopericardită, hemopericard, insuficiență cardiacă congestivă, bloc complet atrioventricular și moarte subită [4, 16, 22, 42, 61, 70].

* Spre deosebire de aglutininele la rece anti-I, aglutininele la rece anti-I ce apar în boala idiopatică cronică cu aglutinine la rece (croiglobulinemie), afecțiuni limforeticulare, lupus eritematos diseminat, mononucleoză infecțioasă sînt anticorpi de tip monoclonal.

Este de remarcat faptul că de obicei anemia hemolitică cu aglutinine la rece, pneumonia și miopericardita se întîlnesc concomitent.

• **Complicațiile neurologice.** Afectarea sistemului nervos central în cadrul pneumoniei cu *M. pneumoniae* îmbracă diverse forme clinice : meningoencefalite (incluzînd psihoza acută, ataxia cerebeloasă, meningita aseptică), paralizie ascendentă tip Guillain-Barré, mielită transversă, paralizii de nervi cranieni. Astfel de complicații neurologice nu au fost descrise sub vîrsta de 6 ani, ele apărînd cam la 7% din pacienții ce necesită internare, iar formele cele mai severe semnalîndu-se după vîrsta de 40 de ani [42, 64].

Corelația dintre manifestările neurologice și infecția cu *M. pneumoniae* poate fi stabilită la circa 58% dintre bolnavi, aceștia avînd de la internare bronșită sau pneumonie de însoțire [42], restul neprezentînd altfel de acuze la internare sau acestea putînd fi semnalate numai în antecedentele recente [4, 42, 70].

Intervalul mediu între debutul manifestărilor respiratorii și cel al celor neurologice este de aproximativ 10 zile [42, 41].

Anomaliile lichidului cefalorahidian (LCR) au fost descrise de diverși autori [28, 42, 70]. Presiunea LCR este crescută în circa 36% din cazuri. În meningita aseptică pleiocitoza este moderată, cu proteinorahie normală sau ușor crescută [4, 42, 70]. În meningoencefalită numărul elementelor nucleate este similar, dar proteinorahia este întotdeauna anormală.

Bolnavii cu poliradiculopatii au proteinorahie crescută, fără ca numărul de elemente nucleate să sporească (disociație albuminocitologică).

În unele cazuri de psihoză acută LCR a fost complet normal.

În cazul pleiocitozei apar predominant mononucleare [42, 65, 70], dar uneori se pot găsi PMN în proporție de 45% pînă la 100% [37, 42].

Pe traseul electroencefalografic apar modificări difuze tip unde lente.

În aceste situații clinice vor fi luate în discuție abcesul cerebral, vasculitele, precum și encefalitele de alte etiologii.

Diagnosticul depinde de izolarea *M. pneumoniae* din țesutul nervos, concomitent cu coexistența unei pneumonii, prezența de aglutinine la rece crescute și sporirea titrului anticorpilor specifici de cel puțin 4 ori.

După oricare din aceste sindroame neurologice, recuperarea este lentă și de obicei completă, necesitînd însă luni de zile [41, 42, 48, 52].

Cazurile letale apar de regulă la bolnavii peste 40 de ani. Necroptic s-au descris : tromboză leptomeningeală, necroze focale, hemoragii, glioză și astrocitoză [13, 42].

Mecanismul afecțiunilor neurologice nu este elucidat, implicîndu-se invazia directă, elaborarea unor neurotoxine, sinteza de anticorpi *cross*-reactanți față de glicolipidele sau fosfolipidele de *Mycoplasma pneumoniae* și cele ale țesutului nervos, microtromboze vasculare [4, 42, 48, 65].

• **Complicațiile cutanate** includ diverse exanteme, exanteme ce reprezintă mai curînd o formă de manifestare a bolii decît complicații propriu-zise. Unele din acestea sînt migratorii, altele scarlatiniforme, altele tip pitiriazis rozat, altele tip purpură Henoch-Schönlein sau altele tip eritem nodos.

Erupțiile cutanate pot apare concomitent cu febra sau la cîteva zile după aceasta. Încep de obicei de la extremități și înaintează spre trunchi și față ; ele persistă circa 7-10 zile. Cum astfel de exanteme apar și spontan, s-a sugerat că infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* ar intensifica potențialul dermosenzitiv al unor antibiotice în mod similar ca cel descris la Ampicilină în cursul mononucleozei infecțioase. De asemenea poate apare eritem polimorf minor sau major (sindrom Stevens-Johnson) interesînd gura, ochii și pielea [42, 43, 45, 60].

De regulă astfel de leziuni se vindecă lăsînd cicatrice minime.

Cînd este interesată corneea se poate ajunge la orbire, motiv pentru care se recomandă terapie steroidală locală și sistemică.

Cînd apare în asociație cu o pneumonie interstițială la un adult tînăr, sindromul Stevens-Johnson ajută la confirmarea diagnosticului clinic de pneumonie cu *Mycoplasma pneumoniae*. Patogenia acestui sindrom este încă neprecizată. Deși s-a comunicat că *Mycoplasma pneumoniae* a fost izolată din leziunile cutanate, majoritatea autorilor consideră sindromul Stevens-Johnson ca o reacție alergică.

O altă complicație cutanată ce afectează mai puțin de 5% din bolnavii cu pneumonie cu *Mycoplasma pneumoniae* este fenomenul Raynaud, care constă în albirea dureroasă a porțiunii distale a degetelor în urma expunerii la frig. În aceste cazuri s-a incriminat prezența de titruri mari de aglutinine la rece, care ar conduce la formarea de trombi minusculi în microcirculația extremităților distale expuse la frig. În prezența unor titruri extrem de mari de aglutinine la rece (1 : 20 000) s-a descris gangrena simetrică a părților distale a degetelor de la mîini și picioare.

• **Complicații ale tractului digestiv.** În 12-44% din cazurile de pneumonie cu *Mycoplasma pneumoniae* se înregistrează anorexie prelungită, greață, vărsături, diaree tranzitorie [4, 42] — simptomatologie ce se instalează o dată cu debutul clinic sau în prima săptămînă de boală. De asemenea pneumonia micoplasmatică a fost asociată cu alterarea funcției hepatice și creșterea transaminazelor serice ca într-o hepatită acută.

În unele cazuri prezența anticorpilor antifibră musculară netedă, care apar adesea în hepatitele cronice, a fost corelată cu infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* [4, 42].

Pancreatita acută a fost și ea corelată cu infecția cu *M. pneumoniae* cînd nu s-a putut demonstra o altă cauză. Este de menționat că în unele cazuri de pancreatită acută neasociate anterior cu infecția cu *M. pneumoniae* s-au decelat creșteri de peste 4 ori a titrurilor anticorpilor anti-

M. pneumoniae etichetate ca fiind reacţii încrucişate între antigenele lipidice ale micoplasmelor şi ale ţesutului pancreatic [4, 42].

• **Complicaţii musculoarticulare.** În 15-45% din cazurile de pneumonie cu *M. pneumoniae* apar : mialgii, artralgii şi artrite [4, 5, 42, 70]. Manifestările articulare sînt migratorii, poliarticulare, afectînd mai degrabă articulaţiile mari şi mijlocii (încheieturile mîinilor, umerii, gleznele, genunchii) decît cele mici ; ele pot prezenta toate semnele de inflamaţie locală — tumor, rubor, dolor, calor.

Recuperarea poate fi de durată, dar este completă. Ocazional se pot evidenţia prezenţa factorului reumatoid şi scăderea complementului seric (C_3, C_4).

• **Complicaţii renale.** Pneumonia cu *M. pneumoniae* a mai fost asociată şi cu glomerulonefrita acută [4, 42], demonstrată prin prezenţa de complexe imune conţinînd antigene de *Mycoplasma pneumoniae* în glomeruli. De asemenea, antigenele de *Mycoplasma pneumonie* au fost identificate şi în interstiţiul renal în cazul unor nefrite tubulointerstiţiale [4].

9.1.5. Date paraclinice

Modificările radiologice pulmonare sînt variabile. Frecvent (90% din cazuri [3, 5, 20]) există o afectare neuniformă unilaterală a unuia din lobii inferiori sau se constată prezenţa unui infiltrat reticular interstiţial care merge din hil spre periferie. Se obţine astfel un aspect mixt interstiţial şi acinar.

Mult mai rar se pot întîlni infiltrate ale lobilor superiori sau a lobului mijlociu, afectare pulmonară bilaterală, adenopatie hilară sau condensare lobară [3, 5, 11, 21, 42, 63].

Modificările pulmonare radiologice se remit în circa 3-6 săptămîni.

La un sfert din cazuri examenul radiologic în decubit lateral poate decela prezenţa unei pleurezii, de obicei cu o mică cantitate de lichid [3, 5, 9, 17], mai rar, pleurezii masive şi bilaterale [5, 27, 29].

Lichidul pleural este serocitrin sau serosangvinolent cu o densitate specifică între 1,015-1,028. Sînt exudate cu un conţinut proteic de circa 4 g/100 ml (3,2-4,9 g/dl).

Coloraţia Gram nu evidenţiază bacterii, iar numărul leucocitelor în lichid variază între 100-6 000/mm³. *Mycoplasma pneumonie* nu a fost izolată din lichidul pleural decît în rare cazuri.

Ocazional pot apare abcese pulmonare şi pahipleurită reziduală.

În sîngele periferic numărul lecucocitelor este adesea normal. Poate apare însă o leucocitoză (peste 10 000/mm³) în aproximativ unul din trei cazuri şi chiar reacţie leucemoidă (peste 40 000/mm³).

În măsură egală apare devierea la stînga sau la dreapta a formulei leucocitare.

Viteza de sedimentare a hematiilor creşte de obicei pînă la circa 50 mm la o oră.

Spre sfîrşitul primei săptămîni de la declanşarea procesului infecţios apar izohemaglutininele la rece. În circa 33-76% din cazuri [42] sînt în acelaşi timp şi primii anticorpi care dispar [33, 42]. Aceste aglutinine la rece nu au valoare diagnostică, mai ales la titruri mai mici de 1 : 40. Ele pot apare şi în alte boli fără legătură cu infecţia cu *M. pneumoniae,* cum ar fi unele anemii hemolitice, discrazii sangvine, hepatopatii, anumite terenuri alergice şi tulburări vasculare periferice [31, 41].

La adulţi aglutinele la rece par a fi în relaţie directă cu severitatea bolii, extinderea leziunilor pulmonare, precum şi cu valoarea şi durata febrei [14, 42]. Aglutininele antistreptococ MG sînt mai puţin utile pentru diagnostic [5].

9.1.6. Diagnostic etiologic

Diagnosticul clinic de pneumonie cu *M. pneumoniae* trebuie suspectat ori de cîte ori la un adult tînăr se în-

tîlnește o imagine radiologică tip pneumonie interstițială în contextul unor elemente clinice sugestive.

Diagnosticul etiologic se pune pe baza examenelor serologice și respectiv pe baza izolării din spută a *Mycoplasmae pneumoniae*.

Din punct de vedere serologic în cursul bolii titrul anticorpilor specifici trebuie să crească de cel puțin 4 ori sau la o singură determinare titrul anticorpilor specifici să fie peste 1 : 32 [4, 5, 70, 6].

În afara acestor determinări, se mai poate efectua un test simplu de laborator clinic prin care să se evidențieze aglutininele la rece. Astfel, într-un tub de hemoliză se pune un mililitru de sînge proaspăt de la pacient, recoltat pe anticoagulant. Tubul este răcit la gheață timp de 2-3 minute și apoi adus ușor în poziție orizontală. Apariția de mici agregate de eritrocite, similare cu cele de la determinarea grupelor sangvine, care dispar la încălzirea tubului între mîini, indică prezența de aglutinine la rece. Acest ciclu de aglutinare-disociere poate fi repetat în cazul infecției cu *M. pneumoniae* de mai multe ori, cu același eșantion de sînge.

O reacție asemănătoare este cea de hemaglutinare directă, ce apare în cursul unor infecții virale. Spre deosebire de reacția de aglutinare din cursul infecției cu *M. pneumoniae*, ciclul de aglutinare-disociere din infecțiile virale nu mai poate fi repetat. Pozitivarea acestui test a fost corelată ca echivalînd cu un titru al aglutininelor la rece mai mare de 1 : 64.

Aglutininele la rece pot fi determinate începînd din a 2-a sau a 3-a săptămînă de boală și pînă la circa 2 luni de la debutul clinic al pneumoniei cu *M. pneumoniae*.

9.1.7. Terapie etiotropă

Mycoplasma pneumoniae este sensibilă la Eritromicină și Tetraciclină, ambele fiind însă bacteriostatice. În această afecțiune eficacitatea acestor două antibiotice pare a fi egală. Este de preferat administrarea timp de circa 7 zile a unor doze de 1,2-1,6 g/zi de Eritromicină sau

1-2 g/Tetraciclină, doze împărțite în două prize egale la un interval de 12 ore.

Este de reținut faptul că deși din punct de vedere clinic efectul terapeutic este spectaculos, din punct de vedere bacteriologic *Mycoplasma pneumoniae* mai poate fi izolată prin culturi din sputa acestor pacienți încă cîteva luni de zile de la începutul terapiei.

9.1.8. Evoluție și prognostic

Infecțiile pulmonare cu *M. pneumoniae* sînt de obicei autolimitante, foarte rar fiind letale. În absența tratamentului etiotrop pneumonia cu *M. pneumoniae* poate persista din punct de vedere clinic 2-6 săptămîni. Vindecarea este gradată, remiterea simptomatologiei precedînd ștergerea imaginii radiologice. Dezvoltarea oricăreia din complicațiile severe descrise anterior întîrzie vindecarea.

Tratamentul etiotrop — care de obicei este tardiv instituit — scurtează durata evoluției clinice cel puțin la jumătate. Rezultatele sînt cu atît mai bune, cu cît terapia etiotropă este instituită mai precoce.

În infecția cu *M. pneumoniae* răspunsul în anticorpi este variat și neinfluențat de terapia etiotropă. Ca atare imunitatea individuală poate fi de scurtă durată, astfel încît se înregistrează infecții recurente după circa 2-10 ani de la infecția primară. Astfel de recidive pot apare în 5-10% din cazuri [42, 70].

În mod obișnuit formele severe ale bolii se întîlnesc la două categorii de pacienți. O primă categorie este reprezentată de copii ce pot dezvolta un sindrom de detresă respiratorie acută care să necesite intubație și respirație asistată. Din fericire, deși boala poate fi severă, prognosticul este foarte bun. Cea de a doua categorie include pacienții cu anemie cu hematii în seceră *(sickle cell anemia)*. Pe lîngă gangrenă digitală simetrică, acești pacienți sînt predispuși să dezvolte o pneumonie multilobară și epanșament pleural. Dată fiind severitatea acestor două situații clinice, posibilitatea unei infecții cu *M. pneumo-*

niae trebuie să fie suspectată la un bolnav cu anemie cu hematii în seceră şi pneumonie interstiţială.

9.1.9. Profilaxie

Frecvenţa relativ mare a infecţiei cu *M. pneumoniae* a ridicat problema preparării unui vaccin. Vaccinurile iniţiale, inactivate, deşi produceau creşterea anticorpilor serici, aceştia confereau o slabă protecţie faţă de infecţia cu *M. pneumoniae*. Observaţia a condus la ideea că IgAs specifice din secreţiile nasofaringiene ar avea o importanţă mai mare în prevenirea îmbolnăvirii cu *M. pneumoniae* decît anticorpii serici.

S-au utilizat veccinuri folosind mutante de *M. pneumoniae* termosensibile, care să inducă un răspuns imun local nasofaringian, dar care să nu se replice în tractul respirator inferior, unde temperatura locală este mai crescută, producînd astfel îmbolnăviri.

Rezultatele iniţiale ale acestui tip de vaccinare au fost variabile [70, 42].

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BOCCARDI, V. ; D'ANNIBALI, S. ; DINATALE, G., *Mycoplasma pneumoniae infection complicated by paroxismal cold hemoglobinuria with anti-P specificity of biphasic hemolysin*, Blut, 1977, *34*, 211.
2. BOWIE, W. R. ; WANG, S. P. ; ALEXANDER, E. R., *Etiology of nongonococcal urethritis : Evidence for Chlamydia trachomatis and Ureaplasma Urealiticum*, J. Clin. Invest., 1977, *59*, 735.
3. CAMERON, D. D. ; BORTHWICK, R. N. ; PHILIP, T., *The radiographic paterns of acute mycoplasma pneumonitis*, Clin. Radiol., 1977, *28*, 173.
4. CASSELL, G. H. ; COLE, B. C., *Mycoplasmas as agents of human disease*, New Engl. J. Med., 1981, **304**, 2, 80.
5. CĂRUNTU, F. ; CĂRUNTU, VERONICA, *Vademecum de boli infecţioase*, Editura Medicală, Bucureşti, 1979, 127.
6. CĂRUNTU, F. ; DOGARU, D. ; CRĂCEA, E. ; ŞTEFAN, D. ; CĂRUNTU, VERONICA ; ANGELESCU, C. ; STREINU-CERCEL, A., *Consideraţii asupra unor infecţii acute respiratorii ale adulţilor produse de Mycoplasma pneumoniae, Chlamydii şi Coxiella burneti*, Viaţa Medicală, 1986, XXXIII, 7, 315.
7. CHANDLER, D. K. F. ; BARILE, M. F., *Ciliostatic hemaglutinating, and proteolytic activities in a cell extract of Micoplasma pneumoniae*, Infect. Immun., 1980, *29*, 1111.
8. CHANDLER, D. K. F. ; GRABOWSKI, M. W. ; BARILE, M. F., *Mycoplasma pneumoniae attachment ; competitive inhibition by mycoplasmal binding component and by sialic acid containig glycoconjugates*, Infect. Immun., 1982, *38*, 598.
9. CHESTER, A. ; KANE, J. ; GARAGUSI, V., *Mycoplasma pneumoniae With bilateral pleural effusions*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1975, *112*, 451.
10. COPPS, S. C. ; ALLEN, V. D. ; SUELTMANN, S., *A comunity autbreak of Mycoplasma pneumonia*, J. A. M. A., 1968, *204*, 123.
11. DENNY F. W. ; CLYDE, W. A. Jr. ; GLEZEN, W. P., *Mycoplasma pneumoniae diseace : clinical spectrum, pathophysiololgy, epidemiology and control*, J. Infect. Dis., 1971, *123*, 74.
12. De VOS, M. ; Van NIMMEN, L. ; BAELA, G., *Disseminated intravascular coagulation during a fatal Mycoplasma pneumoniae infection*, Acta Haematol., 1974, *52*, 122.
13. DORFF, D. ; LIND, K., *Two fatal casess of meningoencephalitis associated with Mycoplasma pneumoniae infection*, Scand. J. Infect. Dis., 1976, *8*, 49.
14. DUCA, E. ; DUCA M. ; FURTUNESCU, G., *Microbiologie medicală*, ediţia a II-a, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1979, 580.
15. DUNNILL, M. S., *Pulmonary pathology*, Churchile, Livingstone, 1982, 167.
16. EL-KHATIB, M. R. ; LERNER, A. M., *Myocarditis in Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Occurrence with hemolytic anemia and extraordinary titers of cell insohemaglutinins*, J. A. M. A., 1975, *231*, 493.
17. FINE, N. L. ; SMITH, L. R. ; SHEEDY, P. F., *Frequency of pleural effusions in Mycoplasma and viral pneumonias*, New Engl. J. Med., 1970, *283*, 790.
18. DISHMANN, A. P., *Pulmonary diseases and disorders*, Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1980, 1060.
19. FOY, H. M. ; GRAYSTONE, J. T. ; KENNY, G. E., *Epidemiology of Mycoplasma pneumoniae infection in families*, J. A. M. A., 1966, *197* , 859.
20. FOY, H. M. ; KENNY, G. E. ; McMAHAN, R., *Mycoplasma pneumoniae in the community*, Amer. J. Epidemiol., 1971, *93*, 55.
21. FOY, H. M. ; LOOP, J. ; CLARKE, E. R., *Radiographic study of Mycoplasma pneumoniae pneumonia*. Amer. Rev. Resp. Dis., 1973, *108*, 469.

22. FRIEDLI, B. ; RENEVEY, F. ; ROUGE, J. C., *Complete heart block in a young child presumably due to Mycoplasma pneumoniae myocarditis.* Acta Pediat. Scand., 1977, *65*, 385.
23. GABRIDGE, M. G. ; BARDEN-STAHL, Y. D. ; POLINSKI, R. P. ; ENGELHARDT, J. A., *Differences in the attachament of Mycoplasma pneumoniae cells and membranes to tracheal epithelium,* Infect. Immun., 1977, *16*, 766.
24. GILBERT, J. V. ; PLAUT, A. G. ; LONGNAID, B., *Inhibition of bacterial IgA proteases by human secretory IgA and serum,* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1983, *409*, 625.
25. GLEZEN, W. P. ; DENNY, F. W., *Epidemiology of acute lower respiratory disease in children,* New Engl. J. Med., 1973, *288*, 498.
26. GLEZEN, W. P. ; THORNBURG, G. ; CHIN, T. D. Y., *Signifiance of Mycoplasma infections in children with respiratory disease,* Pediatrics, 1967, *39*, 516.
27. GRIX, A. ; GIAMONA, S. T., *Pneumonitis with pleural effusion in children due to Mycoplasma pneumoniae,* Amer. Rev. Resp. Dis., 1974, *109*, 665.
28. HODGES, G. R. ; SASLAW, S., *Central nervous system disease associated with Mycoplasma pneumoniae infection.* Arch. Intern. Med., 1972, *130*, 277.
29. HOLT, S. ; RYAN, W. F. ; EPSTEIN, E. H., *Severe Mycoplasma pneumonia,* Thorax, 1977, *32*, 112.
30. JAO, R. L. ; RUBENIS, M.; JACKSON, G. G., *Isolation of Mycoplasma pneumoniae from adults with respiratory infections,* Arch. Intern. Med., 1966, *117*, 520.
31. KAITY, KAPATAIS-ZOUMBOS CHANDLER, D. K. F. ; BARILE, F. M., *Survey of immunoglobilin A protease activity among selected species of Ureaplasma and Mycoplasma : Specificity for host immunoglobulin A,* Infect. Immun., 1985, **47**, *3*, 704.
32. KENNY, G. E. ; FOY, H. M., *Mycoplasmas as agents of human disease,* New Engl. J. Med., 1981, **304**, *20*, 1240.
33. KENNÝ, G. F. ; NEWTON, R. M., *Clase serological relationship between glycolipids of Mycoplasma pneumoniae and glycolipids of spinach.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 173, *225*, 54.
34. KILIAN, M. ; THOMSEN, B. ; PETERSEN, T. E. ; BLEEG, H., *Molecular biology of Haemophilus influenzae IgA_1 protease.* Mol. Immunol., 1983, *20*, 1051.
35. KILIAN, M. ; BROWN, M. B. ; BROWN, T. A. ; FREUNDT, E. A. ; CASSELL, G. H., *Immunoglobulin A_1 protease activity in strains of Ureaplasma Urealyticum,* Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. B., 1984, *92*, 61.
36. KILIAN, M. ; FREUNDT, E. A., *Exclusive occurence of an extracellular protease capable of cleaving the hinge region of human immunoglobulin A_1 in strains of Ureaplasma Urealyticum,* Isr. J. Med. Sci., 1984, *20*, 938.
37. KLIMEK, J. J. ; RUSSMAN, B. S. ; QUINTILIANI, R., *Mycoplasma pneumoniae meningoencephalitis and transverse myelitis in association with low cerebrospinal fluid glucose,* Pediatrics, 1976, *58*, 133.
38. KORNFELD, S. J. ; PAUT, A. G., *Secretory immunity and the bacterial IgA proteases,* Rev. Infect. Dis., 1981, *3*, 521.
39. LARRÉGUE, M. ; POUVREAU, A. ; PRINGENT, F. ; LORETTE, G. ; CANUEL, C., *Syndrome de Stevens-Jonhson et infection pulmonaire a Mycoplasma pneumoniae,* Sem. Hôp. Paris, 1982, **58**, *8*, 478.
40. LEINIKKI, P. Ol ; PANZAR, R. ; TYKKAH, M., *Immunoglobilin M antibody response against Mycoplasma pneumoniae lipid antigen in patients with acute pancreatitis,* J. Clin. Microbiol., 1978, *8*, 113.
41. LERER, R. J. ;KALAVSKI, S. M., *Central nervous system disease a associated with Mycoplasma pneumoniae infection : Report of 5 cases and review of the literature,* Pediatrics, 1973, *52*, 658.
42. LEVINE, D. P. ; LERNER, A. M., *The clinical spectrum of Mycoplasma pneumoniae infections — symposium of the infections diseases,* Med. Clin. N. Amer., 1978, **62**, *5*, 961.
43. LIEW, S. W. ; KESSEL, I., *Mycoplasmal pneumonia preceding Henoch-Schönlein purpura,* Arch. Dis. Child., 1974, *49*, 912.
44. LIND, K. ; BENTZON, M. W., *Epidemics of Mycloplasma pneumoniae infection in Denmark from 1958 to 1974,* Int. J. Epidemiol., 1976, *5*, 267.
45. LYELL, A. ; GORDON, A. M. ; DICK, H. M., *Mycoplasma and erythema multiforme,* Lancet, 1967, *2*, 1116.
46. MAISEL, J. C. ; BABBITT, L. H. ; JOHN, T., *Fatal Mycoplasma pneumoniae infection with isolation of organisms from lung,* J. A. M. A., 1967, *202*, 287.
47. MALETZKY, A. J. ; COONEY, M. C. ; LUCE, R., *Epidemiology of viral and mycoplasmal agents associated with childhood lower respiratory illness in a civilian population,* Pediatrics, 1971, *78*, 407.
48. MARDH, P. A. ; URSING, B. ; LIND, K., *Persistent cerebellar symptoms after infection with Mycoplasma pneumoniae,* Scand. J. Infect. Dis., 1975, *7*, 157.
49. MARESH, H. ; KLIMEK, J. J. ; QUINTILIANI, R., *Myocardial dysfunction and hemolitic anemia in a patient with Mycoplasma pneumoniae infection,* Chest, 1977, *71*, 410.
50. MILAZZO, F. H. ; DELISLE, G. J., *Immunoglobulin A proteases in Gram negative bacteria isolated from human urinary tract infections,* Infect. Immun., 1984, *43*, 11.
51. MUFSON, M. A. ; SANDERS, V. ; WOOD, S. C., *Primary atypical pneumonia due to Mycoplasma pneumoniae (Eaton Agent),* New Engl. J. Med., 1963, *268*. 1109.
52. NICHOLSON, G., *Transverse myelitis complicating Mycoplasma pneumoniae infection,* Postgrad. Med. J., 1977, *53*, 86.
53. NOAH, N. D., *Mycoplasma pneumoniae infection in the United Kingdom, 1967—1973,* Brit. Med. J., 1974, *2*, 544.

54. NORIEGA, E. R.; SINBERKOFF, M. S.; GILROY, F. J., *Life treatening Mycoplasma pneumoniae pneumonia*, J. A. M. A., 1974, *222*, 1471.
55. PLAUT, A. G., *The IgA₁ proteases of pathogenic bacteria*, Ann. Rev. Microbiol., 1983, *37*, 603.
56. PURCELL, R. H.; CHANOCK, R. M., *Role o Mycoplasmas in human respiratory disease*, Med. Clin. N. Amer., 1967, *51*, 791.
57. RADESTOCK, U.; BRADT, W., *Motility of Mycoplasma pneumoniae*, J. Bacteriol., 1977, *199*, 1945.
58. RAZIM, S., *The Mycoplasmas*, Microbiol. Rev., *1978*, 414.
59. ROBERTSON, J. A.; STEMLER, M. E.; STEMKE, G. W., *Immunoglobulin A protease activity of Ureaplasma urealyticum*, J. Clin. Microbiol., 1984, *19*, 255.
60. SANDERS, D. Y.; JOHNSON, H. W., *Stevens-Johnson syndrome associated with Mycoplasma pneumoniae infection*, Amer. J. Dis. Child., 1971, *121*, 243.
61. SANDS, M. J.; SATZ, J. E.; TURNER, W. E. Jr.; SOLOFF, L. A., *Pericarditis and panmyocarditis associated with active Mycoplasma pneumoniae infection*, Ann. Intern. Med., 1977 *86*, 544.
62. STADEL, B. V.; FOY, H. M.; NUCKOLLS, J. W., *Mycoplasma pneumoniae and bacteremia*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1975, *112*, 131.
63. STENSTROM, R.; JANSSON, E.; Von ESSEN, R., *Mycoplasma pneumonias*, Acta Radiol. Diag., 1972, *12*, 833.
64. STERNER, G.; BIBERFĒLD, G., *Central nervous system complications of Mycoplasma pneumoniae infection*, Scand. J. Infect. Dis., 1969, *1*, 203.
65. TAYLOR, M. J.; BURROW, G. N., *Meningoencephalitis associated with pneumonitis due to Mycoplasma pneumoniae*, J. A. M. A., 1967, *199*, 813.
66. TAYLOR-ROMINSON, D.; McCORMACK, W. M., *The genital Mycoplasmas* (first of two parts), New Engl. J. Med., 1980, 302, *18*, 1003.
67. TAYLOR-ROMINSCON, D.; McCORMACK, W. M., *The genital Mycoplasmas* (second of two parts), New Engl. J. Med., 1980, 302, *19*, 1063.
68. WIKSTROM, M. B.; DAHLEN, G.; KAIJSER, G.; NYGREN, H., *Degradation of human immunoglobulins by proteases from Streptococcus pneumoniae obtained from various human sources.*, Infect. Immun., 1984, *44*, 33.
69. WILSON, M. H.; COLLIER, A. M., *Ultrastructural study of Mycoplasma pneumoniae in organ culture*, J. Bacteriol., 1976, *125*, 332.
70. WINGAARDEN, J. B.; SMITH, L. H. Jr., *Cecil textbook of medicine*, 17th Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, Toronto, 1985, 1505.

9.2. PNEUMONIA CU CHLAMYDIA PSITTACI

În anul 1879 Ritter, un medic elvețian, a descris 7 cazuri de pneumonii neobișnuite ce apăruseră în urma contactului cu păsări tropicale. Cincisprezece ani mai tîrziu, în 1894, acest tip de pneumonie a fost denumită, de Morange, psitacoză (*psittacus* — papagal), boala apărînd în urma contactului cu papagali bolnavi. În anul 1930, Bedson a identificat un agent filtrabil răspunzător de această boală. Agentul, numit inițial Bedsonia, este cunoscut astăzi sub denumirea de *Chlamydia psittaci* și constituie agentul etiologic al acestei pneumonii, avînd ca rezervor peste 100 de specii de păsări și mamifere sălbatice și domestice. Datorită apariției bolii în urma contactului cu diferite specii de păsări domestice, boala este cunoscută și sub denumirea de ornitoză (*ornithos* — pasăre).

9.2.1. Etiologie

Chlamydia psittaci este un microorganism cocoid, Gram-negativ sau colorat în albastru pe frotiul colorat Giemsa, cu un diametru de 0,25-1 microni. Are habitat strict intracelular și prezintă multe din caracterele bacteriilor Gram-negative, printre care și sensibilitatea la antibiotice.

Din punct de vedere morfologic și serologic este înrudită cu agenții etiologici ai limfogranulomului venerian și ai trachomului *.

* Genul *Chlamydia* face parte din familia *Chlamydiaceae*, ordinul *Chlamydiales* și are 2 specii: *Chlamydia trachomatis* (sau grup A) și *Chlamydia psittaci* (sau grup B).
Grupul *Chlamydia trachomatis* include 15 serotipuri specifice, ce induc sindroame clinice particulare. Astfel tipul A, B, Ba și C produc trachomul endemic, tipurile D, E, F, G, H, I, J și K produc infecții genitale la adulți și respectiv infecții oculare și respiratorii la copii, iar tipurile L_1-L_3 produc limfogranulomul venerian și proctocolită. Aceste infecții nu recunosc o gazdă intermediară animală, astfel încît ele ar fi produse prin intermediul mîinilor murdare sau pe cale veneriană [2, 5, 25, 26, 27].

Chlamidiile se replică prin intermediul unui ciclu de viață unic, deosebit de cel al bacteriilor [2, 5, 14].

Forma extracelulară și infecțioasă în același timp a chlamidiei este reprezentată de corpusculii elementari, cu o dimensiune de circa 0,3 microni. Aceștia inițiază infecția prin atașarea de receptori specifici membranari de la nivelul celulei-gazdă susceptibile [12, 14, 15]. Ca urmare, corpusculii elementari pătrund intracelular prin endocitoză [5, 23].

În interiorul fagozomilor astfel formați, corpusculii elementari se reorganizează cam în 6 ore în corpusculi reticulați, mult mai activi metabolic, a căror dimensiune variază între 0,8-1 microni.

În urma unor diviziuni binare repetate, corpusculii reticulați ajung să formeze o incluzie întinsă care va ocupa cea mai mare parte a citoplasmei celulei. Aceste incluziuni reprezintă de fapt o microcolonie de corpusculi reticulați.

Corpusculii reticulați posedă mulți ribozomi și sintetizează atît ADN, cît și ARN, precum și multe proteine și molecule structurale, fără a putea sintetiza însă ATP. Lipsa posibilității de sinteză a ATP-ului face ca habitatul chlamidiei să fie strict intracelular, el depinzînd din acest punct de vedere de rata energetică a celulelor-gazdă [2, 5, 27]. După 24 de ore, în interiorul incluziunii mature, unii corpusculi reticulați condensează, formînd corpusculi elementari compacți, care vor fi eliberați în spațiul extracelular pentru a reîncepe un nou ciclu, prin infectarea altor celule-gazdă indemne [2, 27]. *Chlamydia psittaci* infectează celulele marginale ale epiteliului traheobronșic, precum și macrofagele alveolare [2, 27].

Odată ajunse la acest nivel, chlamidiile stimulează sinteza de inteferon [2, 13] și ulterior mecanismele imunității mediate umoral și celular, fără ca vreuna din acestea să ofere protecție față de o eventuală recădere și/sau reinfecție [2, 17, 26, 27].

Pentru grupul *Chlamydia psittaci* nu s-au descris încă subtipuri serologice.

Recent s-a deschis un subtip de *Chlamydia psittaci* (sau o a treia specie) — *Chlamydia TWAR (Taiwan acute respiratory diseases)* — responsabilă de o serie de infecții acute ale tractului respirator superior și inferior [9, 22].

9.2.2. Date epidemiologice

Psitacoza este o boală răspîndită pe tot globul, fiind transmisă de păsări și mamifere sălbatice și domestice (papagali, porumbei, rațe, curcani, găini, gîște, bovine, oi, capre, porci, cai, pisici etc.) [1, 3, 5, 27].

Păsările de obicei prezintă manifestări minime de boală, cum ar fi zburlirea penelor, letargie și diaree, inapetență. În acest context ele pot elimina prin dejectele lor chlamidii luni de zile. Cele mai contagioase sînt păsările bolnave, dar există și multe purtătoare asimptomatice [6, 7, 10, 27].

La păsări principalele localizări ale infecției cu *Chlamydia psittaci* sînt în ficat, splină și pericard. De asemenea chlamidiile se găsesc în sînge și pene [27]. Animalele elimină chlamidii prin excrete, secreții bronhopulmonare și dejecte [3, 5].

In acest context, calea de transmitere este aerogenă fie prin inhalarea de excrete uscate contaminate sau inhalarea de praf de pene contaminate, prin mîngîierea păsărilor, fie prin contact gură-cioc, fie prin contact interuman [1, 3, 5, 27]. Transmiterea interumană este rară, dar se însoțește de forme severe de boală cu mortalitate mare [5, 6, 27].

De obicei, această boală recunoaște o incidență profesională, grupele de risc fiind reprezentate de crescătorii și vînzătorii de păsări și animale, precum și de dresorii de porumbei [1, 2, 3, 5, 6, 27].

Deși atît la păsări, cît și la animale *Chlamydia psittaci* se cantonează la nivel visceral (ficat, splină, plămîni etc.), boala nu se transmite alimentar prin ingestia de carne provenită de la aceste păsări sau animale.

9.2.3. Fiziopatologie

Etapele fiziopatologice ale psitacozei sînt determinate de ciclul replicării *Chlamydiei psittaci* ca urmare a pătrunderii în tractul respirator prin inhalarea de particule contaminate. Particulele conținînd *Chlamydia psittaci* inhalate se depun la diferite niveluri ale tractului respirator, în funcție de greutatea și mărimea lor. Cele mai mici dintre acestea (cu diametrul sub 5 microni) sînt de obicei răspunzătoare de transmiterea infecției și de producerea leziunilor inițiale [6, 10]. Odată ajunse la nivelul tractului respirator, chlamidiile trec în sînge, iar apoi se localizează la nivelul celulelor sistemului reticuloendotelial din ficat și splină [27]. În aceste locuri are loc replicarea chlamidiei, de unde pe cale hematogenă va reinvada pămîntul. Acest traseu — plămîn→SRE hepatosplenic→plămîn — este condiționat de imposibilitatea chlamidiilor de a-și sintetiza ATP prin mijloace proprii ; din acest motiv ele sînt nevoite să apeleze la celule cu rate energetice relativ mari care să le asigure replicarea.

Reajunse la nivelul pulmonar chlamidiile determină apariția unei pneumonii lobulare. Inițial procesul se caracterizează prin inflamație și edem progresiv la nivel alveolar. Apoi, treptat, apare un proces exudativ însoțit de hemoragii ce se traduc clinic prin mici hemoptizii sau prin prezența unor striuri sangvinolente în spută. De asemenea, se pot forma dopuri groase, gelatinoase, de mucus. mai ales la nivelul bronșiilor mari și mici, prin excitarea secreției celulare mucoase din epiteliul traheobronșic. Dopurile de mucus la acest nivel determină apariția unei cianoze importante și a anoxiei progresive — întîlnite mai ales în cazurile foarte grave.

În ariile pulmonare cele mai afectate pot apare focare de necroză, însoțite sau nu de tromboze ale capilarelor alveolare. Aceste focare apar mai ales în segmentele bronhopulmonare în care, datorită obstruării căilor de acces, componenta ventilatorie a raportului ventilație/perfuzie este practic nulă. În exudat apar monocite și macrofage mari ce conțin incluziuni corpusculare citoplasmatice, care reprezintă de fapt agentul etiologic.

Acest aspect histologic — evidențiabil pe frotiu din spută colorat Giemsa — este caracteristic pentru infecția cu *Chlamydia psittaci*, fiind unul din elementele de laborator clinic de diagnostic etiologic.

Ca urmare a procesului infecțios pulmonar, este posibilă hiperplazia nodulilor limfatici hilari [6, 20], prin apariția unui infiltrat monocitar la acest nivel, precum și splenomegalie, prin excitarea SRE.

Uneori, la nivelul ficatului se întîlnesc necroză focală intralobulară, balonizarea celulelor Kupffer ce conțin corpusculii elementari de *Chlamydia psittaci*. De asemenea mai pot fi afectate și alte organe : miocardul și sistemul valvular, pericardul, meningele, creierul, glandele endocrine, pleura și rinichiul.

9.2.4. Manifestări clinice

Incubația acestei boli este în medie de 7-10 zile sau mai mare. De obicei astfel de infecții sînt asimptomatice sau generează un tablou pseudogripal minor [6, 27, 28], mai rar apărînd forme grave. Din punct de vedere clinic sînt diagnosticate frecvent doar formele medii sau severe de boală, formele pseudogripale rămînînd de obicei fără etichetă etiologică [1, 3, 6, 19, 27].

Debutul bolii poate fi insidios, dar adesea este brusc, cu junghi intercostal, frisoane și febră care urcă lent pînă la 39-40,5°C, febră ce se menține în prima săptămînă de boală. Concomitent, tabloul de afectare sistemică include cefalee severă, curbatură, anorexie, greață și vărsături, mialgii severe, mai ales la nivelul musculaturii gîtului și jgheaburilor paravertebrale, și artralgii.

În ceea ce privește interesarea tractului respirator, se poate întîlni tuse importantă, apărută de la început sau spre sfîrșitul primei săptămîni de boală. Tusea este de obicei productivă, iar sputa, în cantități relativ mici, mucoasă și cu striuri sangvinolente.

În funcție de severitatea afectării pulmonare, o dată cu instalarea sindromului hipoxic, pot apare tulburări

de ideație, mergînd de la delir și stare stuporoasă pînă la comă, simptomatologie ce apare spre sfîrșitul primei săptămîni de boală în cazurile severe.

Pe tegumente pot apare o erupție maculară (petele lui Horder [7, 27]), asemănătoare cu cea din febra tifoidă, precum și icter [19, 21].

La examenul fizic al pacientului semiologia pulmonară poate fi mai mult sau mai puțin bogată. Cel mai adesea se pot întîlni raluri crepitante în arii localizate, fără prezența unui sindrom adevărat de condensare pulmonară. De multe ori afectarea pulmonară se poate traduce clinic numai prin tahipnee, care atrage atenția asupra interesării acestui aparat.

Din punct de vedere cardiovascular se poate întîlni bradicardie relativă față de febră, mai rar semne de pericardită, miocardită sau endocardită cu hemoculturi negative.

Tot la examenul clinic se pot constata adesea hepatomegalie moderată și splenomegalie. Din acest motiv ori de cîte ori la un pacient cu o pneumonie acută de cauză neprecizată se întîlnește splenomegalie trebuie suspicionată și o posibilă psitacoză.

În cazul formelor medii, durata bolii este de circa 7 zile, iar în cazurile grave, de 12-21 de zile sub tratament etiologic.

Defervescența este lentă, iar convalescența acestor bolnavi este prelungită.

Datorită faptului că apărarea imună nu conferă protecție suficientă în această afecțiune, se produc destul de frecvent recăderi chiar după tratament.

În cazul formelor severe complicațiile pot fi pulmonare sau extrapulmonare. În stadiile inițiate cele pulmonare sînt reprezentate de pleurezie, iar cele tardive de infarctul pulmonar. Complicațiile extrapulmonare sînt în special cardiovasculare ; în stadiile inițiale ale bolii ele sînt pericardita, miocardita sau endocardita cu hemoculturi negative, iar în cazurile severe prelungite, tromboflebitele [24, 27].

9.2.5. Date paraclinice

Din punct de vedere radiologic întîlnim un infiltrat pătat ce pleacă din hil spre lobii interesați, unde este mai accentuat. Rar, imaginea radiologică poate fi de tip miliarie difuză sau cu o distribuție nodulară ori cu un aspect de pneumonie lobară [6, 20].

În sîngele periferic numărul de leucocite este normal sau ușor crescut, iar formula leucocitară este normală ori cu ușoară deviere la stînga.

În primele 2-3 săptămîni de boală titrul anticorpilor specific față de *Chlamydia psittaci* detectat prin RFC crește de peste 4 ori [4, 27].

Uneori se poate intîlni anemie hemolitică [6, 8] și, mult mai rar, un sindrom de coagulare intravasculară diseminată [6, 11].

9.2.6. Diagnosticul etiologic

Diagnosticul etiologic este, pe de o parte, microbiologic, iar pe de altă parte serologic.

Diagnosticul microbiologic este de mică valoare, avînd la bază evidențierea chlamidiilor în spută, exudat faringian și sînge. Acest lucru este posibil prin inocularea produselor patologice în sacul vitelin la embrionul de găină, pe culturi celulare, sau la animale sensibile (inoculare intraperitoneală la șoarece, instilare pe cale nazală la hamsteri).

Clinic, diagnosticul etiologic este suspicionat de obicei atunci cînd pe frotiurile de spută sau alte produse patologice colorate Giemsa apare un aspect foarte sugestiv pentru infecția cu *Chlamydia psittaci*, aspect caracterizat prin prezența de incluzii intracitoplasmatice la nivelul macrofagelor alveolare sau a altor celule [12, 18]. De asemenea în frotiurile preparate din exudate colorate Gram, în citoplasma celulelor în care este prezentă incluzia pot fi văzute bacterii libere Gram-negative cu aspect cocobacilar, de halteră sau de corpusculi cocoizi Gram-negativi [5].

Diagnosticul serologic constă în demonstrarea dinamicii ascendente a anticorpilor fixatori de complement. Titrul acestor anticorpi trebuie să crească de cel puțin 4 ori pentru susținerea diagnosticului de boală [3, 4, 6, 7, 27].

Este de menționat faptul că există relații încrucișate între *Chlamydia psittaci* și chlamidiile grup AL $_1$-L $_3$. De asemenea, reacții fals pozitive pot apare în febra Q, bruceloză sau legioneloză, care din punct de vedere clinic pot mima o psitacoză.

În cadrul diagnosticului diferențial vor fi luate în discuție pneumonia virală, pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*, febra Q, tuberculoza pulmonară hematogenă, febra tifoidă, bruceloza, mononucleoza, tularemia, legioneloza, hepatita acută virală, infecțiile fungice și respectiv meningoencefalita virală.

9.2.7. Terapia etiotropă

Terapia etiotropă este reprezentată de Tetraciclină, 1-2 g/zi, sau Eritromicină, 1,2-1,6 g/zi, ori, mai rar, Penicilina G, 1,6-2 milioane pe zi, i.v., oricare din aceste antibiotice fiind administrat în două prize egale la un interval de 12 ore.

Remiterea simptomatologiei apare cam în 48-72 de ore de la începerea terapiei. Majoritatea autorilor sînt de părere că terapia trebuie continuată încă minimum 10 zile după defervescență.

9.2.8. Evoluție și prognostic

Așa cum s-a arătat, majoritatea cazurilor îmbracă forme ușoare de boală, de tip pseudogripal. Din acest motiv se consideră că mai mult de 10% din pneumoniile așa-zise virale ar fi de fapt psitacoze [9, 20] sau infecții respiratorii cu *Chlamydia TWAR*.

Fără tratament etiologic, boala poate evolua torpid mai multe săptămîni, defervescența fiind lentă, iar convalescența prelungită, lucru ce se înregistrează și la pacienții cu forme grave ce primesc terapie etiotropă.

Prognosticul este în general bun, fiind mai defavorabil atunci cînd se instalează dispnee severă, tahipnee, tahicardie, cianoză, icter, delir sau stupor. În aceste cazuri mortalitatea bolnavilor sub tratament este de 1-5%.

9.2.9. Profilaxie

Profilaxia constă în controlul riguros bacteriologic și serologic al fiecărui lot de păsări din import, cu carantinare timp de 30 de zile, interval în care li se va face profilaxie cu antibiotice și vaccinare cu un vaccin preparat din sac vitalin de embrion de găină infectat [5]. De asemenea se impune controlul bacteriologic și serologic în fermele de păsări.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ANDREWS, B. E.; MAJOR, R.; PALMER, S. R., *Ornithosis in poultry workers*, Lancet, 1981, *1*, 632.
2. BECKER, Y., *The Chlamydia : Molecular, biologic of procaryotic obligate parasites of eucaryocytes*, Microbiol. Rev., 1978, 42, 2, 274.
3. CĂRUNTU, F.; DOGARU, D.; CRĂCEA, E.; ȘTEFAN, D.; CĂRUNTU, VERONICA; ANGELESCU, C.; STREINU-CERCEL, A., *Considerații asupra unor infecții acute respiratorii ale adulților produse de Mycoplasma pneumoniae, Chlamydiae și Coxiella burneti*, Viața Medicală, 1986, XXXIII, 7, 315.
5. DUCA, E.; DUCA, M.; FURTUNESCU, G., *Microbiologie medicală*, ediția a II-a, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1979, 582.
6. DUNNILL, M. S., *Pulmonary pathology*, Churchill, Livingstone, 1982, 176.
7. FISHMAN, A. P., *Pulmonary diseases and disorders*, McGraw-Hill Book Company, New York, 1980, 1003.
8. GEDDES, D. M.; SKEATES, S. J, *Ornithosis pneumonia associated with haemolysis*, Brit. J. Dis. Chest, 1977, *71*, 135.

9. GRAYSTON, J. T. ; KUO, C. C. ; WANG, S. P. ; ALTMAN, J., *A new Chlamydia psittaci strain, TWAR, isolated in caute respiratory tract infections*, New Engl. J. Med., 1986, **315**, 3, 161.
10. GUENTER, C. A. ; WECH, M. H., *Pulmonary medicine*, J. B. Lippincott Company, Boston, London, Sydney, 1977, 254.
11. HAMILTON, D. V., *Psittacosis and disseminated intravascular coagulation*, Brit. Med. J., 1975, 2, 370.
12. HARRIS, A. A. ; POTTAGE, J. C. Jr. ; KESSLER, H. A. ; ZEIHEN, M. ; LEVIN, S., *Psittacosis bacteriemia in a patient with sarcoidosis*, Ann. Intern. Med., 1984, 101, 4, 502.
13. JENKIN, H. M. ; LU, Y. K., *Induction of interferon by the bour strain of trachoma in JeLa 229 cells*, Am. J. Ophthalmol., 1967, *63*, 1110.
14. LEPINAY, A. R. ; ROBINEAUY, J., *Ultrastructure and cytochemistry of Chlamydia psittaci*, Arch. Gesamte virusforsch, 1971, *33*, 271.
15. MATSUMOTO, A. ; HIGASHI, N., *Morphology of the envelopes of Chlamydia organisms as revealed by freeze etching technique and scanning electron microscopy*, Ann. Rep. Inst. Virus Res. Kyoto Univ., 1975, *18*, 51.
16. MOULDER, J. W., *Structure and chemical composition of isolated particles*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, 98, 92.
17. MOULDER, J. W., *The relation of the psittacosis grup (Chlamydia) to bacteria and viruses*, Ann. Rev. Microbiol., 1966, 20, 107.
18. NOWINSKI, R. C. ; TAM, M. R. ; GOLDSTEIN, L. C., *Monoclonal antibodies for diagnosis of infections disease in humans*, Science, 1983, *219*, 637.
19. PRICE, M. E. ; HARRISON, B. D. V., *Restrictive patern of lung function folowing psittacosis treated with corticosteroides*, Br. J. Dis. Chest., 1982, 76, 199.
20. SCHAFFNER, W. ; DRUTZ, D. J. ; DUNCAN, G. W. ; KOENING, M. G., *The clinical spectrum of endemic psittacosis*, Arch. Intern. Med., 1967, *119*, 433.
21. SEMEL, J., *Cutaneous findings in a case of psittacosis*, Arch. Dermatol., 1984, **120**, 3, 275.
22. SCHACHTER, J., *Chlamydia psittaci „Reemergence" of a forgoteen pathogen*, New Engl. J. Med., 1986, **315**, 3, 189.
23. STOKES, G. V., *Formation und distruction of internal membranes in L cells infected with Chlamydia psittaci*, Infect. Immun., 1973, 7, 173.
24. STOKES, G. V., *Proteinase produced by Chlamydia psittaci in L cell*, J. Bacteriol., 1974 *118*, 616.
25. STORZ, J. ; PAGE, L. A., *Taxonomy of the Chlamydiae : Reasons of classifying organism of the genus Chlamydia, family Chlamydiaceae, in a separate order Chlamydiales, ord. nov.*, Intern. J. Syst. Bacteriol., 1971, *21*, 332.

26. WEISS, E., *Evolution of Chlamydia, in Trachomas and related disorders caused by chlamydial agents, R. L. Nichols*, Excerta Medica Int. Congr. Ser., New York, 1971, 223.
27. WINGAARDEN, J. B., SMITH, L. H. Jr., *Respiratory diseases caused by M. pneumoniae*, în *Cecil text book of medicine*, 17-th Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1985, 1505.
28. YOW, E. M. ; BRENNAN, J. C. ; PRESTON, J. ; LEVY, S., *The pathology of psittacosis*, Amer. J. Med., 1959, *27*, 739.

9.3. PNEUMONIA CU CHLAMYDIA TWAR

În anul 1965 a fost izolată, din secreția oculară a unui copil din Taiwan cu trachom, o chlamidie distinctă antigenic de *Chlamydia trachomatis* și care a fost etichetată drept *Chlamydia TW-183* (a 183-a chlamidie izolată din secreții oculare în Taiwan). În anul 1972 Dwyer și colab. au semnalat izolarea unei chlamidii din secreția oculară a unui copil iranian cu trachom — numită de ei *IOL-207* — și care s-a dovedit a fi identică antigenic cu *Chlamydia TW-183.*

Ulterior denumirea acestei chlamidii a fost completată cu inițialele spectrului clinic de infecție *(AR-acute respiratory diseases)*, fiind cunoscută în prezent drept *Chlamydia TWAR (Taiwan acute respiratory diseases).*

9.3.1. Etiologie

Descrisă inițial ca un serotip de *Chlamydia psittaci*, în prezent *Chlamydia TWAR* pare să fie distinctă antigenic atît de *Chlamydia psittaci*, cît și de *Chlamydia trachomatis* [3, 5].

9.3.2. Epidemiologie

Utilizînd teste serologice cu antigene de *Chlamydia TWAR* pe diferite grupe de vîrstă, s-a constatat prezența anticorpilor specifici numai după vîrsta de 8 ani

și creșterea incidenței acestora pînă în jurul vîrstei de 30 de ani ; după această vîrstă incidența infecției cu *Chlamydia TWAR* se menține în platou [2, 3, 5].

În ultimul deceniu s-au descris epidemii de pneumonii interstițiale cu *Chlamydia TWAR*, fără a se cunoaște însă incidența infecțiilor asimptomatice [3, 4, 5].

În cadrul pneumoniilor interstițiale bacteriene *Chlamydia TWAR* ar fi implicată în cca 30-40% din cazuri, situîndu-se astfel pe locul doi din punctul de vedere al incidenței, după *Mycoplasma pneumoniae* [3, 5].

Cercetările efectuate în vederea precizării rezervorului natural și modalității de transmitere a acestui agent patogen au arătat că această chlamidie nu recunoaște nici o gazdă aviară sau mamiferă, rezervorul fiind reprezentat de omul bolnav și ca atare calea de transmitere este cea interumană.

9.3.3. Fiziopatologie

De la nivelul orofaringelui, unde stă cantonată, *Chlamydia TWAR* prinde treptat — cam în 10-14 zile — tractul respirator inferior. La acest nivel generează o bronșită cu componentă obstructivă și respectiv o pneumonie interstițială.

9.3.4. Manifestări clinice

Incubația bolii este de cca 4-9 zile, urmată de un prodrom ce include o faringolaringită cu sau fără febră și frison și respectiv cu sau fără mialgii.

Ulterior, o dată cu prinderea tractului respirator inferior (a bronșiilor și interstițiului pulmonar) se asociază tuse productivă cu expectorație mucoasă galben-verzuie.

Examenul fizic al unui pacient cu pneumonie cu *Chlamydia TWAR* este sărac în date clinice, putînd însă evidenția hiperemie faringeană discretă și/sau prezența de raluri ronflante — cel mai adesea unilateral.

9.3.5. Date paraclinice

Radiologic se evidențiază un infiltrat interstițial, de obicei unic, circumscris, interesînd cel mai frecvent un lob ; acest aspect radiologic este foarte asemănător cu cel întîlnit în pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*.

În sîngele periferic se înregistrează ușoară leucocitoză.

9.3.6. Diagnostic etiologic

În prezent diagnosticul etiologic este serologic, evidențiind anticorpi anti-*Chlamydia TWAR*. În acest scop se va folosi testul microimunofluorescenței și mai puțin reacția de fixare a complementului, aceasta din urmă dînd reacții încrucișate cu anticorpii față de alte chlamidii [1, 2, 5].

Diagnosticul microbiologic nu este încă pus la punct, prin lipsa unor linii celulare de cultură utilizabile pe scară largă.

9.3.7. Terapie etiotropă

Terapia etiotropă este reprezentată de Tetraciclină, 2 g/zi timp de 10 zile sau 1 g/zi 14-21 zile, ori Eritromicină, 1,2-1,6 g/zi 10-14 zile.

Durata mai lungă a terapiei este condiționată de tendința la recădere a pneumoniei cu *Chlamydia TWAR* în cazul unei cure terapeutice de 5-7 zile, recăderi ce impun reluarea terapiei [3].

9.3.8. Evoluție și prognostic

Majoritatea cazurilor de pneumonie cu *Chlamydia TWAR* îmbracă forme ușoare sau medii de boală [3, 4, 5]. La vîrstnici și la bolnavii spitalizați ce dezvoltă o pneumonie nosocomială cu *Chlamydia TWAR* formele de boală sînt mai severe — chiar letale [3].

9.3.9. Profilaxia

Dată fiind incidența mare a formelor ușoare și medii de boală, profilaxia cu antibiotice a pneumoniilor cu *Chlamyidia TWAR* nu s-ar impune decît în cazul bolnavilor imunodeprimați și a acelora cu spitalizări prelungite în condiții epidemiologice certe.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. DWYER, R. St. C. ; TREHARNE, J. D. ; JONES, B. R. ; HERRING, J., *Chlamydia infection : results of micro-immunofluorescence tests for the detection of type-specific antibody in certain chlamydial infection*, Brit. J. Vener. Dis., 1972, *48*, 452.
2. FORSEY, T. ; DAROUGAR, S. ; TREHARNE, J. D., *Prevalence in human beings of ontibodies to Chlamydia IOL-207, an atypical strain of chlamydia*, J. Infection, 1986, 12, 145.
3. GRAYSTON, J. T. ; KUO, C. C. ; WANG, S. P. ; ALTMAN, J., *A new Chlamydia psittaci strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections*, New Engl. J. Med., 1986, **315**, 3, 161.
4. SAIKKU, P. ; WANG, S. P. ; KLEEMOLA, M. ; BRANDER, E. ; RUSANEN, E. ; GRAYSTON, J. T., *An epidemic of mild pneumonia due to an anusual strain of Chlamydia psittaci*, J. Infect. Dis., 1985, *151*, 832.
5. SCHACHTER, J., *Chlamydia psittaci — „Reemergence" of a forgotten pathogen*, New Engl. J. Med., 1986, **315**, 3, 189.

9.4. PNEUMONIA CU COXIELLA BURNETI

Pneumonia cu *Coxiella burneti* a fost descrisă inițial — din punct de vedere al majorității elementelor clinice și denumită Febră Q (*Querry* — întrebare) — de E. H. Derrick, în anul 1935, afecțiune pe care a întîlnit-o printre muncitorii abatorului din Brisbane (Australia), ce prezentau o febră de etiologie necunoscută. Precizarea agentului etiologic aparține, pe de o parte, lui F. M. Burnet și Freeman, care au evidențiat, în 1937, o rickettsie răspunzătoare de această boală, iar pe de

altă parte lui H. R. Cox, care a izolat în 1939 această rickettsie de la căpușă. Astfel, agentul etiologic al febrei Q a devenit cunoscut sub numele de *Coxiella burneti*.

9.4.1. Etiologie

Coxiella burneti, agentul etiologic al febrei Q este, din punct de vedere taxonomic, singura specie a genului *Coxiella* din familia *Rickettsiaceae*, ordinul *Rickettsiales*. Acest microorganism, de aproximativ 1 micron lungime și 0,3 microni grosime [5, 32], se prezintă sub formă bacilară sau cocoidală [5, 8, 32], colorîndu-se Gram-negativ, pozitiv sau variabil [5, 17] și avînd un habitat strict intracelular.

În funcție de tipul celulei parazitate, studii electronomicroscopice au evidențiat o variație morfologică, caracterizată prin existența a două forme : varianta de celulă mare (VCM) și varianta de celulă mică (VCm), precum și a unei a treia forme — forma sporogenă (FS) — obținută de McCol [26] prin pasaje repetate de ou de găină embrionat, și care este diferită morfologic de celelalte două forme.

Varianta celulară mică (VCm) apare sub formă de bastonașe, cu o zonă centrală nucleoidă electronodensă înconjurată de o alta clară și apoi de una granulară ce conține ribozomi [5, 8, 32]. La exterior, sub membrana celulară se evidențiază o structură electronodensă, asemănătoare peptidoglicanului, și o structură membranară complexă, diferențiată din membrana citoplasmatică. Se realizează astfel un înveliș constituit dintr-o membrană externă (celulară) și una internă (citoplasmatică), fiecare cu grosimea de circa $0,65 \cdot 10^{-2}$ microni, ce delimitează structura electronodensă similară din punct de vedere al dimensiunilor și localizării cu stratul tipic de peptidogrican al bacteriilor Gram-negative [5, 8, 32]. Pentru sinteza acestui strat *Coxiella burneti* recurge la o serie de enzime ale celulei-gazdă (glucozamin și N-acetilglucozaminsintetază [5÷18], ceea ce explică în parte habitatul strict intracelular al acestei rickettsii.

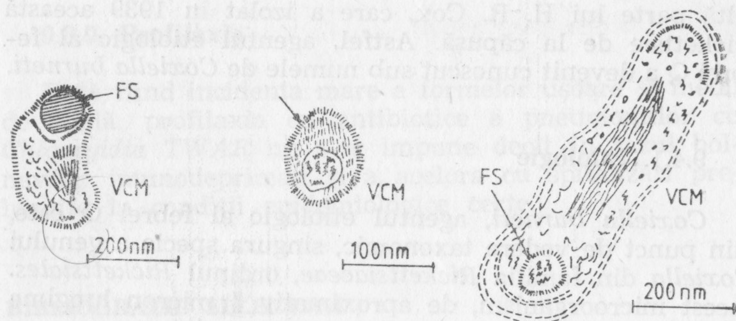


Fig. 9. Variația morfologică a *Coxiellae burneti*:
FS — forma sporogenă în interiorul unei variante celulare mari (*VCM*); *VCm* — varianta celulară mică. Sub membrana celulară se decelează numai un strat electronodens — probabil peptidoglicanul — și ceea ce urmează este structura membranară. În imaginea din dreapta se evidențiază membrana celulară, inelul pericitoplasmatic și membrana citoplasmatică, iar în citoplasmă o rețea densă de ADN recunoscută ca forma sporogenă.

Tipul VCM — de dimensiuni mai mari — se poate prezenta sub mai multe forme și în același timp este și mai puțin electronodens. Intracitoplasmatic prezintă o rețea densă de ADN și un aspect de endospori, care sînt eliberați prin liza VCM. La exterior membrana celulară este legată de membrana citoplasmatică printr-un spațiu pericitoplasmatic [32]. După unii autori [2, 26, 32, 42] această variație morfologică exprimă elementele unui ciclu complex de viață al *Coxiellae burneti*, declanșat de pătrunderea intrafagolizozomală, fie a unei forme VCm sau VCM, fie a unei forme sporogene, obținîndu-se diferențierea în forme celulare vegetative mari (fig. 9).

Dată fiind structura endosporogenă, formele VCM ar reprezenta progenitorii unor presupuși „spori", după liza formelor VCM apărînd particule sporogene cu rol infectant [5, 26, 32, 42]. Așa-zișii spori ar germina formînd celulele mici (VCm) rezistente, care, la rîndul lor, s-ar diferenția în formele celulare mari, mai puțin rezistente, dar cu potențial sporogen [5, 32].

După alți autori [41], aceste celule mari ar proveni din degenerarea celulelor mici.

Din punct de vedere antigenic *Coxiella burneti* prezintă așa-numitul fenomen al variației de fază, care nu are însă legătură cu variația morfologică descrisă anterior.

Fenomenul variației de fază a fost descris cu ajutorul testelor serologice care au evidențiat existența a două faze antigenice. *Coxiella burneti* de fază I a fost izolată de la om și animale în timp ce *Coxiella burneti* de fază II a fost izolată după pasaje repetate ale *Coxiellaei burneti* de fază I pe ou de găină embrionat, între cele două faze neexistînd însă diferențe morfologice.

Deși în cursul infecției la om *Coxiella burneti* se află în fază I, serologic se constată mai întîi (în primele 2-3 săptămîni de boală) apariția anticorpilor de fază a II-a și mult mai tîrziu și la titluri joase a anticorpilor de fază I. Acest lucru este posibil întrucît *Coxiella burneti* de fază I se caracterizează prin prezența unui component de suprafață slab antigenic, care — deși maschează componentul de fază II, mult mai puternic antigenic — nu poate induce rapid elaborarea unui răspuns imunologic umoral specific de fază I. Ca atare, răspunsul imunității umorale de boală acută se elaborează față de componentul antigenic de fază II.

Dacă însă infecția cu *Coxiella burneti* se cronicizează, atunci apar titruri mari a anticorpilor de fază I, întrucît componentul antigenic de fază I — mai slab antigenic — are timpul necesar stimulării răspunsului umoral al gazdei. În acest fel anticorpii de fază I devin markerii serologici ai infecției cronice.

9.4.2. Epidemiologie

Coxiella burneti este un parazit zoonotic foarte răspîndit în natură. Rezervorul natural este reprezentat de peste 40 de specii de căpușe, păduchi, pureci, precum și de bovine, ovine, caprine și chiar păsări (în special porumbei).

Mecanismul întreținerii acestui rezervor natural este complex (fig. 10). Pe de o parte, *Coxiella burneti* se multiplică în căpușă, de unde este transmisă pe verticală — transovarian — descendenților (menținînd focalitatea na-

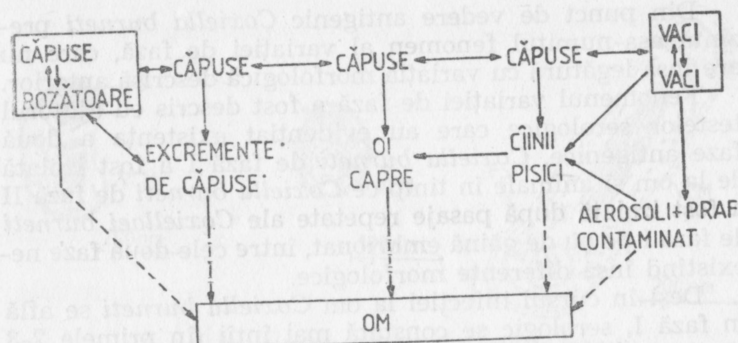


Fig. 10. Lanțul infecțios al *Coxiellae burneti* (după Schmeer, 1987). Linia continuă semnifică ciclul natural de viață, iar linia întreruptă modul de transmitere la om.

turală) și pe orizontală prin dejecte (ce conțin 10^{10} particule infectante/gram [32, 46], și ințepături la animale. Pe de altă parte, odată ajunsă la animale, *Coxiella burneti* generează o infecție subclinică ce are drept urmare localizarea și multiplicarea acestor rickettsii la nivelul glandelor mamare, tubului digestiv și placentei, de unde vor fi eliminate în mediul exterior prin lapte (ce conține peste 10^5 *Coxiella burneti*/ml [32]), fecale, urină, placentă și secreții uterine în timpul fătărilor și avorturilor, contaminînd astfel atît produsele alimentare, cît și mediul înconjurător. *Coxiellele burneti* eliminate în mediul exterior pe aceste căi reinfectează animalele, menținînd astfel un ciclu infecțios independent de căpușe [32].

În menținerea rezervorului natural mai intervine și rezistența *Coxiellei burneti* în mediul exterior. Astfel în laptele acidifiat *Coxiella burneti* moare în 24 ore, în timp ce în unt și brînză rezistă 1-2 luni [32, 46]. Tot în lapte rezistă 30—90 minute la 60-63°C, în timpul pasteurizării, sterilizarea laptelui obținîndu-se numai prin fierbere [13]. În lapte, urină sau materii fecale-uscate *Coxiella burneti* rezistă peste 30 de zile la 37°C [13, 40], iar în sînge rezistă circa 9 luni la temperatura camerei (Combiescu și colab. 1948).

În dejectele uscate de căpușe *Coxiella burneti* rămîne capabilă să se reproducă peste un an, la temperatură normală [32, 46]. În aceste condiții transmiterea infecției la om se face în principal pe cale aeriană — prin praful contaminat din grajduri, întreprinderi de prelucrare a pielii și cărnii —, pe cale digestivă — prin ingestia de lapte crud sau carne de la animalele infectate —, pe calea cutanată — prin înțepături de căpușe injectată, precum și, foarte rar, prin transmiterea interumană [5, 32]. La femei s-a izolat *Coxiella burneti* din placentă și lapte fără însă a fi cunoscută incidența și riscul infecției la nou-născut [5, 32, 46].

Receptivitatea față de infecția cu *Coxiella burneti* este generală, boala avînd însă un caracter în principal profesional interesînd veterinarii, zootehnicienii, agricultorii, muncitorii din întreprinderile de prelucrare a lînii și cărnii, precum și personalul de laborator ce manipulează produsele patogene contaminate. Astfel la 30-70% din persoanele din grupele de risc s-au evidențiat anticorpi specifici față de *Coxiella burneti* [32, 46].

Infecția este endemică în Australia, SUA, Africa, Marea Britanie și țările mediteraneene, înregistrîndu-se de asemenea mici focare epidemice sau cazuri sporadice în peste 52 de țări [24].

În ultima vreme o problemă deosebită a fost ridicată de apariția de focare epidemice în unele unități militare care își desfășoară programele de instrucție în preajma sau chiar în locurile de pășunat ale vitelor, oilor sau caprinelor [24]. De asemenea au fost descrise cazuri de epidemii [24] în rîndul militarilor aflați în campanii agricole, în urma folosirii fînului sau paielor contaminate cu *Coxiella burneti* pentru confecționarea de saltele. În aceste situații calea de transmitere a fost aerogenă.

9.4.3. Fiziopatologie

În cursul infecției cu *Coxiella burneti* mecanismele fiziopatologice variază în funcție de evoluția acută sau cronică a bolii.

În cazul infecției acute mecanismele fiziopatologice recunosc, în mare, etapele evolutive ale bolii. Astfel în perioada de incubație — de circa 10-28 zile — principalele mecanisme fiziopatologice sînt marcate de pătrunderea și multiplicarea *Coxiellae burneti* în organism. Calea principală de pătrundere a *Coxiellae burneti* este cea aerogenă — prin inhalarea de praf contaminat —, la care se adaugă cea digestivă —, prin ingestie de produse alimentare contaminate — și respectiv calea percutană — prin inoculare de *Coxiella burneti* în urma înțepăturii de căpușe contaminate.

Odată ajunsă în organism, replicarea *Coxiella burneti* este condiționată de habitatul strict intracelular al acesteia, astfel încît ea pătrunde în celulele-gazdă prin endocitoză, inducînd formarea unei vacuole pe fața internă a membranei celulei-gazdă. Această vacuolă se va uni cu lizozomii intracitoplasmatici generînd fagolizozomi.

În vederea multiplicării lor, localizarea acestor rickettsii la nivelul fagolizozomilor este esențială, din cel puțin trei motive :

— pH-ul vacuolelor fagolizozomale permite amorsa-
Odată ajunsă în organism, replicarea *Coxiellae bur-*
rea activității metabolice a *Coxiellae burneti*, în special pe linia sintezei de ATP, de care depinde în mod direct viabilitatea acesteia [5, 19, 32] ;

— fagolizozomii pun la dispoziția *Coxiellae burneti* nucleozidtrifosfatul necesar sintezelor de ARN [5, 12] ;

— accesul la glucozamin sau N-acetilglucozaminsintetază, enzime strict necesare în vederea sintezei peptidoglicanului din peretele celular, enzime pe care *Coxiella burneti* nu le posedă [5, 18].

Apare astfel evidentă elaborarea de către *Coxiella burneti* a unei fine „stratageme biochimice", care este completată prin sinteza unui sistem dismutază-catalază ce-i conferă protecția nu numai împotriva propriilor săi metaboliți oxigenați toxici, dar și împotriva celor generați de celula-gazdă. Astfel, pe de o parte, *Coxiella burneti* își asigură replicarea intracelulară, iar pe de altă parte induce o serie de leziuni patologice de gravitate variabilă. Principalele organe afectate sînt plămînul, ficatul și cordul. Leziunile pulmonare sînt cel mai frecvent benigne, de mică amplitudine. Principalul aspect anatomopatologic este de pneumonie interstițială. Ocazional se întîlnește un aspect de pneumonie lobară ce mimează o pneumonie pneumococică sau de pneumonie hemoragică necrotizantă focală intraalveolară, ambele însoțindu-se ori nu de pleurezie serofibrinoasă [15]. Asistăm așadar la constituirea unui exudat cu celule mononucleare ce se aseamănă cu cel din pneumonia virală sau cel din pneumonia cu *Chlamydia psittaci.*

În stadiul de hepatizație roșie se constată prezența unei consolidări neomogene și o distribuție sporadică a exudatului (exudat ce conține și eozinofile) în alveole. În urma agresiunii bacteriene macrofagele alveolare prezintă vacuolizări citoplasmatice și alte modificări degenerative [15, 45]. De asemenea de-a lungul ariei de consolidare se constată o intensă congestie a vaselor sangvine.

În stadiul de hepatizație cenușie se remarcă îngroșarea peretelui alveolar, prin instituirea unui infiltrat ce conține în principal macrofage, un număr mic de limfoplasmocite și neutrofile. Majoritatea macrofagelor sînt degenerate, vacuolizate. Ca atare apar arii necrotice cu distrugerea septului alveolar ce conduc la formarea de abcese [45].

Un exudat similar se evidențiază la nivel traheobronșic ; drept rezultat se remarcă degenerarea mucoasei, care macroscopic apare mult congestionată la nivelul ariilor subpleurale, precum și la nivelul țesutului conjunctiv interlobular. În aceste leziuni pulmonare *Coxiella burneti* este găsită liberă sau în interiorul macrofagelor [5, 15, 45].

În pneumonia hemoragică necrotizantă focală intraalveolară se asociază bronșita și bronșiolita necrozante [15, 24]. Epiteliul alveolar este afectat, cu formare de microabcese, iar la nivelul capilarelor alveolare adiacente apar tromboze. Pe preparate din trombi colorate Giemsa se observă mici cocobacili intrahistiocitari. Astfel de cocobacili pot fi vizualizați și extracelular, mărginind spațiul alveolar.

La nivel hepatic *Coxiella burneti* induce modificări ale permeabilității membranare, precum și metabolice, dintre care cele mai pregnante sînt cele de la nivelul metabolismului lipidic. Studii efectuate pe cobai au evidențiat faptul că în hepatocitele infectate cu *Coxiella burneti* se remarcă modificarea selectivă a permeabilității membranare prin creșterea cu aproximativ 50% a încorporării de glucozamină față de hepatocitele neinfectate, fenomen indus probabil de *Coxiella burneti*, glucozamina intrînd în constituția peptidoglicanului [5, 25]. În ceea ce privește metabolismul lipidic se remarcă creșterea trigliceridelor la nivel hepatic, precum și instalarea unui grad de steatoză hepatică care determină apariția hepatomegaliei relativ constantă în febra Q [5, 20, 43].

Concomitent, la nivel hepatic se înregistrează creșterea nivelului cortizolului și respectiv a concentrației poliaminelor, efecte corelate cu procesul de regenerare hepatică. Mai mult chiar, în ficatul cobailor s-a constatat creșterea concentrației poliaminelor împreună cu sporirea activității ARN-polimerazei hepatice [5, 30] și o dată cu evoluția infecției s-a înregistrat o modificare în proporțiile relative ale polimerazelor de la clasa a II-a la clasa I, polimeraze de clasă I care sintetizează ARNr. De asemenea, în cursul febrei Q se constată și creșterea activității ornitindecarboxilazei și a S-adenosinmetionindecarboxilazei, enzime ce participă la sinteza poliaminelor [5]. În acest context s-a apreciat că poliaminele ar fi printre factorii reglatori ai sintezei de ARN în febra Q [5, 28, 29, 30], probabil prin catalizarea fosforilării proteinelor nucleare [2, 5, 23].

Paretsky și col. [5, 30] au sugerat că în cursul febrei Q activarea ornitindecarboxilazei, enzimă inițială a sintezei poliaminelor, precum și stimularea polimerazelor de clasă I pe ficatul de cobai s-ar datora cortizonului.

Responsabilă de aceste modificări hepatice pare a fi lipoproteina specifică (LPS) din structura lui *Coxiella burneti* [3, 5, 11]. În același timp LPS pare a fi responsabilă și de manifestările sistemice. S-a constatat astfel că injectarea intraperitoneală la cobai a lipoproteinei specifice izolată de la *Coxiella burneti* [3, 5, 11] induce hiperemie, scădere în greutate, creșterea cortizonului plasmatic și hepatic, creșterea proteinelor plasmatice și a sintezelor hepatice proteice și respectiv leucocitoză [5, 28].

Lipoproteina specifică a *Coxiellae burneti* de faza I activează însă concomitent și macrofagele, stimulînd astfel elaborarea răspunsului imun al gazdei. Amorsarea imunității umorale cu sinteza consecutivă de anticorpi specifici față de *Coxiella burneti* de fază II are cel puțin 3 efecte favorabile gazdei :

— promovează fagocitoza lui *Coxiella burneti* de către macrofage și leucocitele PMN [5, 7, 21] ;

— inhibă creșterea *Coxiellae burneti* în macrofage și PMN [5], favorizînd în același timp și distrugerea ei ;

— induce elaborarea imunității mediate celular prin anticorpi (ADCC — *Antibody Dependent Cell Cytotoxicyty)* cu rol în limitarea și eradicarea infecției [5, 21, 32].

Promovarea fagocitozei și potențarea activității distructive la nivelul macrofagelor și polimorfonuclearelor de către anticorpi specifici este cu atît mai importantă cu cît *Coxiella burneti* de fază I este mult mai rezistentă la fagocitoză decît cea de fază II [5, 21] și în vederea replicării ei *Coxiella burneti* de fază I își stabilește reședința la nivelul fagolizozomilor. Aceste ultime două procese devin mult mai evidente în perioada de stare a bolii — de circa 2-3 săptămîni.

Spre sfîrșitul perioadei de stare și în perioada de convalescență imunitatea mediată celular și imunitatea celulară mediată prin anticorpi se situează pe primul plan, ele stînd la baza procesului de neutralizare a infecției.

Dacă în majoritatea cazurilor se reușește ca *Coxiella burneti* să fie epurată din organism, în unele situații asistăm la cronicizarea infecției, care îmbracă în special două aspecte : hepatita cronică granulomatoasă și endocardita cu *Coxiella burneti*. La baza procesului de cronicizare ar sta inducerea de anticorpi de fază I, care favorizează procesul infecțios prin accelerarea pătrunderii parazitului în celula-gazdă și multiplicarea acestuia [4, 5].

9.4.4. **Manifestări clinice**

Debutul bolii este de obicei brusc, cu frison, febră mare, cefalee, curbatură importantă, mialgii, anorexie, confuzie și dezorientare, după o perioadă de incubație de circa 10-28 de zile. Temperatura poate crește peste 40°C și rămîne crescută, cu fluctuații considerabile timp de una-două săptămîni.

Spre deosebire de celelalte rickettsioze, în febra Q nu apare nici o erupție.

Afectarea aparatului respirator este semnalată de prezența unei tuse moderate, neproductive. În cazul amplificării interesării pulmonare se constituie un tablou clinic tip pneumonie lobară, cu prezența de raluri crepitante în inspir adînc, ocazional matitate de tip consolidare pulmonară sau matitate sugerînd prezența de lichid pleural.

Cel mai adesea afectarea aparatului cardiovascular se manifestă prin bradicardie relativă. Mult mai rar se întîlnesc semne de miocardită sau pericardită.

Aproape constant însă în cursul febrei Q se constată hepatosplenomegalie, cu creșterea titrului TGP-ului și prezența sau nu a icterului.

De asemenea, relativ frecvent în cursul febrei Q se observă scădere ponderală marcată, precum și astenie fizică prelungită — date importante pentru diagnosticul clinic de boală.

Această perioadă de stare durează circa 3 săptămîni, după care se instalează perioada de convalescență ce durează cîteva luni, chiar și în cazurile necomplicate.

În funcție de etapa evolutivă a afecțiunii, se poate vorbi de complicații ale fazei acute de boală și respectiv de complicații generate de manifestările cronice ale febrei Q.

Complicațiile asociate bolii acute pot fi pleuropulmonare, cardiovasculare și hematologice.

● **Complicațiile pleuropulmonare.** La nivel pulmonar pneumonia cu *C. burneti* poate lua aspect de pneumonie lobară, uneori cu mici focare de necroză, cu formare de abcese [15], sau aspect de pneumonie hemoragică necrotizantă focală intraalveolară [15, 29] asociată cu bronșită și bronșiolită necrotizantă.

La 2-5% din bolnavii cu febră Q se instalează o pleurezie de obicei serofibrinoasă și cu puțin lichid, motiv pentru care nu se impune pleurotomia [24]. În aceste cazuri lichidul pleural conține pînă la 80% eozinofile [10, 24]. Extrem de rar se întîlnește pleurezie masivă în asociație cu febra Q [24].

● **Complicațiile cardiovasculare** sînt reprezentate în principal de miocardita și pericardita acută [10, 24, 37], precum și de artrite și/sau flebite. Miocardita ce poate apare în cursul febrei Q se caracterizează prin apariția de mici și în același timp numeroase focare necrotice, precum și balonizări ale fibrelor miocardice, mai ales la nivelul ventriculului stîng, leziuni asemănătoare cu cele din tifosul exantematic [24, 37].

● **Complicațiile hematologice** includ, din punctul de vedere al aspectului sîngelui periferic, leucopenie și anemie. Țesutul hematopoietic însă obținut prin biopsii de măduvă osoasă de la nivelul crestei iliace evidențiază o măduvă hiperplazică ce conține cîteva plasmocite mature. Mai interesant este faptul că unele arii ale măduvei osoase prezintă noduli granulomatoși. Printre histiocitele epitelioide se găsesc astfel insinuate numeroase leucocite polimorfonucleare, precum și rare celule gigante multinucleate [24].

● **Complicațiile asociate bolii cronice.** În cursul infecției cronice cu *C. burneti* se descriu două complicații majore: endocardita subacută și hepatita cronică granulomatoasă.

Endocardita febrei Q este o complicație severă și de obicei mortală [24, 37, 44]. Ea urmează unei infecții cronice aparente sau subclinice și afectează în principal valvele aortică și mitrală. Grefarea *C. burneti* la aceste niveluri pare a fi favorizată de prezența unor valvulopatii reumatismale preexistente. Boala evoluează lent, astfel încît pot trece ani între primele simptome și diagnostic. De asemenea intervalul de timp scurs de la infecția pri-

mară cu *C. burneti* și pînă la apariția simptomelor clinice ale endocarditei variază între 6 luni și peste 10 ani (chiar 20 de ani după unii autori) [24, 37].

Pe lîngă modificările stetacustice cardiace, la examenul clinic se poate evidenția hipocratism digital, febră intermitentă, transpirații nocturne, poliartralgii.

Probele de laborator pot înregistra anemie și, adesea, trombocitopenie, creșterea VSH-ului și a gammaglobulinelor serice [24, 37], precum și creșterea moderată a fosfatazei alcaline. Hemoculturile pentru germenii uzuali rămîn sterile, iar tratamentul cu Penicilină sau Penicilină plus Streptomicină nu dă nici un rezultat [24, 32, 37].

Frecvent se înregistrează episoade tromboembolice majore ce interesează în principal vasele cerebrale [24, 44]. De asemenea, incidența anevrismelor micotice este relativ mare interesînd în special arterele femurală și poplitee [24, 44].

În cursul endocarditei febrei Q se remarcă instalarea unei glomerulonefrite difuze, cu sau fără sindrom nefrotic [14, 24, 37]. Pe fragmentele de biopsie renală efectuate în aceste cazuri, la nivelul glomerulilor se constată prezența unei hipercelularități, ca urmare a proliferării celulelor endoteliale și mezangiale, și creșterea matricei mezangiale. Concomitent se constată apariția de depozite granulare în imediata vecinătate a leziunilor mezangiale.

De obicei testele imunologice evidențiază scăderea nivelului C'_3, prezența de factor reumatoid și FAN.

Interesant este faptul că în jurul anselor capilare se observă mici cantități de IgM și C'_3, elemente ce intră în constituția depozitelor granulare [24, 38]. În acest fel glomerulonefrita cu complexe imune este o complicație previzibilă.

Hepatita cronică granulomatoasă indusă de *C. burneti* se caracterizează printr-un grad de steatoză și, respectiv, prin prezența leziunilor granulomatoase specifice [36]. Astfel, granulomul din această hepatită cronică are în constituția sa o zonă centrală clară — vacuolară (de grăsime) — înconjurată de o zonă celulară formată din agregate rotunde sau ovalare de histiocite. La rîndul lor acestea sînt înconjurate de un strat de limfocite și eozinofile.

Caracteristic este faptul că agregatele de histiocite sînt înconjurate de un inel fibrinoid foarte bine evidențiabil prin colorația tricrom Masson, apărind roșu închis [36].

Prezența unor astfel de granuloame este patognomonică pentru hepatita cronică granulomatoasă din cursul infecției cu *C. burneti* [5, 24, 32, 36].

Mecanismul constituirii formelor cronice de febră Q nu este încă elucidat. Se pare totuși că la baza lor ar sta lipsa unui răspuns specific din partea limfocitelor T. S-a observat astfel că limfocitele T de la bolnavii cu febră Q cronică nu reacționează cu antigen specific de *C. burneti*, deși prezintă o infecție cronică cu acest agent patogen; ele reacționează însă normal cu alți mitogeni (exemplu, antigen de Candida) [32]. Mecanismul blocării activității specifice a limfocitelor T nu este încă precizat. Este foarte probabil ca lipsa de răspuns a acestor celule să se datoreze unei slabe cooperări între macrofage și limfocitele T, întrucît — se știe — unul din locurile preferate de localizare a *C. burneti* în organism este la nivelul macrofagelor, ceea ce ar putea perturba sinteza unor monokine-cheie — tip IL_1 — în elaborarea răspunsului imun celular.

În 22% din cazuri se întîlnește condensare lobară parțială (segmentară) sau totală [24] și mult mai rar reacție pleurală cu lichid în cantitate mică, aceasta fiind net asociată cu condensarea lobară. Rezoluția tabloului radiologic pulmonar este de obicei lentă (între 10-70 de zile), cu o medie de aproximativ 30 de zile la majoritatea bolnavilor [40].

Din punct de vedere al datelor de laborator, în febra Q leucograma poate fi normală sau se constată leucopenie cu limfocitoză și VSH moderat crescut. Reacția Weil-Felix este constant negativă.

În cursul infecției cu *C. burneti* se decelează sinteza a două tipuri de anticorpi specifici fixatori de complement (AcFC), anticorpi ce nu generează reacții încrucișate [24].

Inițial se sintetizează anticorpi fixatori de complement de fază II, detectabili după 8-14 zile de la debutul

bolii. Cei de fază I sînt produși inconstant și la titruri foarte joase, la un interval de cîteva săptămîni sau luni de la debutul infecției [24]. Aceștia din urmă rămîn nedecelabili sau la tritruri foarte joase, fiind corelați însă în mod cert cu prezența endocarditei cu *C. burneti* atunci cînd titrul lor crește.

9.4.5. Date paraclinice

O serie de studii au evidențiat faptul că modificările radiologice pulmonare din febra Q au o frecvență ce poate ajunge pînă la 90% din cazuri [24]. Cel mai adesea (aproximativ 68%) apar opacități segmentare, rotunde, multiple. Aceste opacități pulmonare au o densitate comparabilă cu „geamul mat" și un diametru de aproximativ 5-10 cm. De regulă ele sînt localizate în lobii inferiori. La afectarea lobilor inferiori adesea se asociază și atelectazii liniare (aproximativ 50%) [24].

9.4.6. Diagnostic etiologic

Diagnosticul febrei Q se bazează pe date clinice, epidemiologice și de laborator. În vederea stabilirii diagnosticului etiologic se poate recurge la izolarea *C. burneti* (diagnostic bacteriologic) pe ou de găină embrionat sau pe animale de laborator, tehnici însă laborioase și al căror rezultat nu este de utilitate diagnostică imediată. De aceea s-a recurs la o serie de reacții serologice. Cea mai utilizată este reacția de fixare a complementului (RFC). În faza acută a bolii apar inițial anticorpi fixatori de complement de fază II, anticorpi ce pot fi detectați după 8-14 zile de la debutul bolii [21, 24].

Un titru de 1 : 8 al anticorpilor fixatori de complement, AcFC, de fază II poate fi considerat ca semnificativ, fără a putea însă pune diagnosticul de febră Q pe o singură determinare a acestor anticorpi [24]. Ca atare, diagnosticul este confirmat serologic prin creșterea titrului AcFC de fază II de cel puțin 4 ori pe perechi de seruri ; prima recoltare de ser trebuie făcută cît mai aproape de începutul bolii, iar o doua la 10-20 de zile după prima [24].

În timpul convalescenței după febra Q necomplicată (care poate dura cîteva luni) titrul AcFC de fază II crește în general pînă la un vîrf de 1 : 128, 1 : 256 [24]. După convalescență titrul acestor anticorpi scade lent, putînd persista la valori scăzute ani de zile [21, 24]. Este de menționat faptul că AcFC de fază II față de *C. burneti* ce apar precoce sînt anticorpi de tip IgM [21, 24, 32].

În faza cronică a bolii se decelează creșterea AcFC de fază I, nivelul acestor anticorpi fiind foarte scăzut sau chiar absent în formele de boală acută. În endocardita febrei Q creșterea AcFC de fază I poate atinge niveluri între 1 : 256 și 1 : 2 048, însoțind titrul crescut al anticorpilor de fază II FC [24, 32].

Reacția de fixare a complementului este însă relativă și de neutilizat în cazul serurilor anticomplementare și a celor hemolitice.

Altă modalitate de diagnostic serologic este reprezentată de decelarea aglutininelor față de *C. burneti* cu ajutorul testului de microaglutinare ce folosește antigen corpuscular.

Spre deosebire de AcFC de fază I, aglutininele de fază I sînt sintetizate cu regularitate în cursul infecției umane cu *C. burneti* [21, 24]. În stadiile precoce ale febrei Q apar atît aglutinine de fază I, cît și aglutinine de fază II [24], prezența lor începînd a fi decelată după 5-8 zile de la debutul clinic al bolii. Titruri ale aglutininelor de fază I de 1 : 4 și respectiv de fază II de 1 : 8 sînt considerate semnificative [24]. Pentru susținerea diagnosticului este necesară de asemenea demonstrarea creșterii de 4 ori — în dinamică — a tritrului acestor aglutinine.

Testul de microaglutinare pare a fi mai sensibil decît RFC, aglutininele față de *C. burneti* apărînd înaintea AcFC de fază II. Practic, titrul aglutininelor rămîne crescut mai multe luni, dar nu se menține tot atît de mult ca cel al AcFC.

Testul de microaglutinare are inconvenientul că poate aglutina și spontan, motiv pentru care Urvölgy [24] a

pus la punct o metodă pentru extragerea din antigenul de fază II natural, prin tratări repetate cu tripsină și eter, a unui antigen de *C. burneti* mult mai purificat.

Imunofluorescența și ELISA cu antigen comun dau în general rezultate bune [32, 34, 46], avînd o sensibilitate înaltă, precum și avantajul că pot fi folosite și în cazul serurilor anticomplementare și a celor hemolizate. Totodată aceste teste permit și depistarea tuturor claselor de imunoglobuline ; de aceea OMS-ul recomandă folosirea acestor două teste în diagnosticul febrei Q [32, 46]. Astfel, decelarea creșterii de IgM specifică înaintea pozitivării RFC la o probă de ser permite un diagnostic precoce. Dacă concomitent există atît IgM, cît și IgG specifice trebuie luată în discuție fie infecția acută, fie cea cronică (persistentă), în funcție de contextul clinic. Creșterea IgA și IgG de fază I indică cronicizare, respectiv endocardita febrei Q [31, 32].

În ceea ce privește endocardita cu *Coxiella burneti* se înregistrează unele particularități. Astfel, spre deosebire de endocardita bacteriană, unde există o creștere policlonală a imunoglubulinelor, în endocardita cu *C. burneti* crește numai IgM, nivelul IgA și IgG rămînînd normale [24], probabil ca urmare a stimulării antigenice prelungite prin persitența *Coxiella burneti* la nivelul ficatului sau al leziunilor vindecate. În același timp IgM sintetizată în endocardita cu *C. burneti* poate avea activitate tip aglutinine la rece, ceea ce poate conduce la hemoliză și de asemenea ar reprezenta suportul imunologic al trombocitopeniei, frecvent întîlnită în endocardita cu *C. burneti* [24, 37]. În paralel se constată pozitivarea testului latex pentru factor reumatoid, precum și prezența de anticorpi antinucleari [24].

9.4.7. Terapie etiotropă

Antibioticul de elecție este Tetraciclina. Sub Tetraciclină la majoritatea bolnavilor se constată scăderea febrei după cca 48 de ore de la începerea tratamentului.

Terapia etiotropă va fi menținută încă cca 3-5 zile după scăderea febrei [32]. Doza de Tetraciclină este de cca 1,5-2 g/zi, administrată în două prize la interval de 12 ore. În loc de Tetraciclină se mai poate administra Cortimoxazol sau Eritromicină [5, 16, 32] cu efecte bune, precum și Lincomicină.

În febra Q cronică tratamentul cu Tetraciclină va fi menținut minimum 12 luni, dacă nu toată viața [1, 32]. Cu rezultate încă neclare s-a utilizat Rifampicina [32]. În unele cazuri se impune protezarea valvulară, existînd însă pericolul reinfecției pe proteza valvulară.

9.4.8. Evoluție și prognostic

Majoritatea cazurilor îmbracă forme ușoare de boală, adesea tip pseudogripal. Fără tratament etiotrop vindecarea clinică se realizează după cca 7-20 de zile de febră. Letalitatea este scăzută (0,5-1%), insoțind în general formele cronice ale bolii [40].

9.4.9. Profilaxie

La ora actuală nu există un vaccin ideal. Dată fiind existența rezervorului animal cu potențial contaminat pentru om, s-a sugerat profilaxia anuală cu Tetraciclină a animalelor [32].

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ANGERMANN, C., *Q Fieber Endokarditis bei einem 52 jährigen Patienten*, Internist., 1986, 27, 252.
2. ATMAR, V. J. ; KUCHN, G. D., *Phosphorylation of ornithine decarboxylase by a polyamine-dependent protein kinase*, Proc. Natl. Acad. Sci., 1981, 78, 5518.
3. BACA, O. G. ; PARETSKY, D., *Partial chemical characterization of a toxic lipopolysacharide from Coxiella burneti*, Infect. Immun., 1974, 9, 959.
4. BACA, O. G. ; ARAGON, A. S. ; MARTINEZ, I. L. ; WARNER, N., *Interaction of Coxiella burneti with macrophage like*

tumor cell lines, în *Rickettsiase and rickettsial disease*, ed. V. Burgdorfer and R. L. Anacker, Academic Press Ind., New York, 1981, 91.

5. BACA, O. G. ; PARETSKY, D., *Q Fever and Coxiella burneti : A model for host-parasite interactions*, Microbiol. Rev., 1983, *47, 2*, 127.
6. BROOKS, R. G. ; LICITRA, C. M. ; PEACOCK, M. G., *Encecephalitis caused by Coxiella burneti*, Ann. Neurol., 1986, *20*, 91.
7. BURGDORFER, W. ; ANAKER, R. L., *Rickettsiae and rickettsial diseases*, Academic Press Inc., New York, 1981, 63.
8 BURTON, P. R. ; STUECKERMANN, J. ; PARETSKY, D., *Electronomicroscopy studies of the huntins lavets of the rickettsia Coxiella burneti*, J. Bacteriol., 1975, *122*, 316.
9. BURTON, P. R. ; STUECKERMANN, J. ; VEISH, R. M. ; PARETSKY, D., *Some ultrastructural effects of persistent infection by the rickettsia Coxiella burneti in mouse L-cells and green monkey kidney (Vero) cells*, Infect. Immun., 1978, *21*, 556.
10. CAUGHEY, J. E., *Pleuropericardial lesion in Q fever*, Brit. Med. J., 1977, *1*, 1447.
11. CHAN, M. L. ; McCHESNEY, J. ; PARETSKY, D., *Futher characterisation of a lipopolysacharide from Coxiella burneti*, Infect. Immun., 1976, *13*, 1721.
12. CHRINTIAN, R. G. ; PARETSKY, D.,*Synthesis of the ribonucleotides and then participation in ribonucleic acid syntetis by Coxiella burneti*, J. Bacteriol., 1977, *132*, 841.
13. CRĂCEA, F., *Familia Rickettsiaceae*, în *Bacteriologie Medicală*, vol. II, sub redacția V. Bîlbîie și N. Pozsgi, Editura Medicală, București, 1985, 647.
14. DATHAN, J. R. E. ; HEYWORTH, M. F., *Glomerulonephritis associated with Coxiella burneti endocarditis*, Brit. Med. J., 1975, *1*, 376.
15. DUNNILL, M. S., *Pulmonary pathology*, Churchill, Livingstone, 1982, 171.
16. GEDDES, A. M., *Q fever*, Brit. Med. J., 1983, *287*, 927.
17. GIMENEZ, D. F., *Gram staining of Coxiella burneti*, J. Bacteriol., 1965, *90*, 834.
18. GONZALES, F. R. ; PARETSKY, D., *Some autonomous enzymatic reactions of Coxiella burneti in the initial phase of peptidoglycan synthesis*, în *Rickettsiae and rickettsial diases*, ed. V. Burgdorfer and R. L. Anaker, Academic Press Inc., New York, 1981, 493.
19. HACKSTADT, T. ; WILLIAMS, J. C., *Biochemical stratagem for obligate parasitis of eukaryotic cells by Coxiella burneti*, Proc. Natl. Acad. Sci., 1981, *78*, 3240.
20. HACKSTADT, T. ; WILLIAMS, J. C., *Stability of the adenosine 5'-triphosphate pool in Coxiella burneti : influence of pH and substrate*, J. Bacteriol., 1981, 148, 419.

21. KAZAR, J. E. ; SKULTETYOVA, E. ; BREZINA, R., *Phagocytosis of Coxiella burneti by macrophages*, Acta Virol., 1975, *19*, 426.
22. KOSTER, P. T. ; WILLIAMS, J. T. ; GOODWINE, J. S., *Cellular immunity in Q fever. Specific lymhocytes unresponsiveness in Q fever endocarditis*, J. Infect. Dis., 1985, *152*, 1283.
23. KUCHN, G. D. ; AFFOLTER, H. A. ; ATMAR, J. V. ; SEEBECK, T. ; GUBLER, U. ; BROWN, R., *Polyamide — mediated phosphorylation of nucleolar protein from physarus polycepharum that stimulates rRNA synthesis*, Proc. Natl. Acad. Sci., 1979, *76*, 2541.
24. LEEDOM, J. M., *Q fever, un update*, în *Current Clinical topics in infections diseases*, ed. J. S. Remington., M. N. Swartz, McGraw-Hill Book Company, London, Toronto, 1980, 304.
25. MARECKY, N. ; BECKER, F. ; BACA, O. G. ; PARETSKY, D., *Changes in liver and L-cell plasma membranes during infection with Coxiella burneti*, J. Gen. Microbiol., 1978, 19, 272.
26. McCAUL, T. F. ; WILLIAMS, J. C., *Developmental cycle of Coxiella burneti : structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiation*, J. Bacteriol., 1981, *147*, 1063.
27. NERMUT, M. V. ; SCHRAMEK, S. ; BREZINA, R., *Electron microscopy of Coxiella burneti phase I and II*, Acta Virol., 1968, *12*, 446.
28. PARETSKY, D., *Regulatory mechanisms controlling biochemical events during infection with Coxiella burneti*, în *Microbiology*, ed. D. Schlessinger, American Society for Microbiology, Washington D. C., 1979, 140.
30. PARETSKY. D. ; GONZALES, F. R.; BERQUIST, K., *Temporal stadies of factors associated with changes in transcription during Q fever*, J. Gen. Microbiol., 1981, *122*, 227.
31. PEACOCK, M. G. ; PHILIP, P. N. ; WILLIAMS, J. C. ; FAULKNER, P. S., *Serological evaluation of Q fever in humans. Enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis*, Infect. Immun., 1983, *421*, 1089.
32. SCHMEER, N. ; KRAUSS, H. ; SCIEFER, H. G., *Q Fieber*, Dtsch. med. Wschr., 1987, *5*, *112*, 184.
33. SCHMEER, N., *Enzymimmuntest (ELISA) zum nachweis von IgG_1, IgG_2 und IgM — Anticörpen bei der Q Fieber — infektion des Rindes*, Zbl. Bakt. Hyg. A., 1985, 259, 20.
34. SCHMEER, N. ; KRAUSS, H. ; WERNH, D. ; SCHEFER, H. G., *Serodiagnosis of Q fever by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)*, Zbl. Bakt. Hyg. (Im Druck), Dtsch. med. Wschr., 1987, *5*, *112*, 188.

35. STOKER, M. G. P. ; SMITH, K. M. ; FISET, P.,*Internal structure of Rickettsia burneti as shown by electronmicroscopy of thin sections*, J. Gen. Microbiol., 1956, *15*, 632.
36. THUNG, S. N. ; GERBER, M. A. ; LEBOVICS, E. ; REICHMAN, S., *Granulomatous hepatitis in Q fever*, The Mount Sinai J. Med., 1986, 53, 4, 283.
37. TURCK, W. P. G., *Chronic Q fever*, Q. J. Med., 1976, *45*, 193.
38. UFF, J. S. ; EVENS, D. T., *Mesangio-capillary glomerulonephritis associated with Q fever endocarditis*, Histopathol., 1977, *1*, 463.
39. URSO, F. P., *The pathologic findings in rickettsial pneumonia*, Amer. J. of Clin. Pathol., 1975, *64*, 335.
40. VOICULESCU, M., *Boli infecțioase*, ediția a III-a, Editura Medicală, București, 1981, 1039.
41. WACHTER, R. F. ; BRIGGS, G. P. ; GANGEMI, J. D. ; PEDERSEN, C. E. Jr., *Changes in bouynt density relationships of two cell types of Coxiella burneti phase I*, Infect. Immun., 1975, *12*, 433.
42. WIEBE, M. E. ; BURTON, P. R. ; SHANKEL, D. M., *Isolation and characterisation of two cell types of Coxiella burneti phase* I, J. Bacteriol., 1972, *110*, 368.
43. WILLIAMS, J. C. ; CANTRELL, J. L., *Biological and immunological properties of Coxiela burneti vaccines in C57BL/10ScN endotoxin nonresponder mice*. Infect. Immun., 1982, *35*, 1091.
44. WILLSON, H. G., *Q fever endocarditis in Queensland*., Circulation, 1976, *53*, 680.
45. WOODWARD, T. F., *Rickettsial pneumonias*, în *Pulmonary diseases and disorders*, ed. A. P. Fishman, McGraw-Hill Book Company, New York, 1980. 1123.
46. WORLD HEALTH ORGANISATION — *Report workshop on Q fever*, Giessen, 1986.

CAPITOLUL 10

PNEUMONIILE LA IMUNODEPRIMAȚI

Între bolile infecțioase apărute la pacienții imunodeprimați, pneumoniile ocupă un loc prioritar, ele dezvoltînd adesea forme severe de boală. În parte, gravitatea bolii este în funcție de tipul de imunodeficiență — locală (bronhopneumopatie cronică obstructivă, neoplasm pulmonar etc.) sau sistemică (limfoane, leucemii, cortioterapie etc.). Astfel, Huges (1971) și Levine și colaboratorii (1972) — citați de Matthay [21, 22] — au demonstrat că cei cu boli maligne hematologice care dezvoltă pneumonii decedează prin această afecțiune într-un procent de 25-50%. Dacă procesul pneumonic evoluează la bolnavi cu afecțiuni pulmonaroimunosupresive preexistente (neoplasme, bronhopneumopatie cronică obstructivă etc.) sau în cazul coafectării plămîului în colagenoze, limfoame, leucemii, vasculite etc. prognosticul este de asemenea rezervat.

Dat fiind terenul tarat (predominant imunologic) pe care se desfășoară gravitatea extremă a acestor pneumonii, se impune instituirea promptă a terapiei antiinfecțioase, precum și a tratamentului intensiv complex în cazul unor sindroame asociate severe, ca de exemplu șocul infecțios, insuficența cardiorespiratorie acută, acidoza, dezechilibrele hidroelectrolitice etc.

Spectrul etiologic deosebit de larg al pneumoniilor la subiecții imunodeprimați cu bacterii de obicei avînd sensibilitate variabilă la antibiotice, cu fungi, paraziți

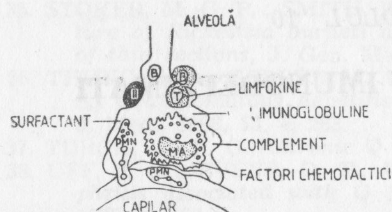


Fig. 11. Reprezentarea schematică a mecanismelor de apărare ale plămînului:

PMN — poliforfonucleare; *MA* — macrofag alveolar; *T* — limfocit T; *B* — limfocit B; *II* — pneumocit de ordinul II.

sau virusuri creează noi greutăţi în aplicarea unui tratament cît mai eficace cu putinţă.

Un obiectiv major îl reprezintă tratamentul bolii de fond, vizînd în principal corectarea deficitului imun (atunci cînd este posibil).

10.1. Relaţia imunodepresie-infecţie

În tabelul nr. 17 sînt prezentate principalele boli şi condiţii în care mecanismele de apărare antiinfecţioasă (fig. 11) ale gazdei sînt alterate. Mecanismele principale prin care apar deficitele imune nespecifice sau specifice sînt:

— alterarea barierei cutaneomucoase;

— perturbarea fagocitozei — atît la nivelul neutrofilelor, cît şi la cel al sistemului monocitomacrofagic —, precum şi scăderea puterii bactericide a serului prin alterarea în principal a sistemului complement [14];

— alterarea sistemului imun — fie a răspunsului imun mediat umoral (prin deficite congenitale sau dobîndite ale limfocitului B), fie a imunităţii mediată celular (prin afectarea limfocitului T helper şi/sau a limfocitului T citotoxic/supresor).

La acestea trebuie adăugate tulburările imunologice care apar postsplenectomie sau disfuncţiile splinei, cînd ea este invadată de celule limfomatoase maligne [12]. În clinică deficitele imune sînt, în majoritatea cazurilor, mixte (umorale şi celulare).

Tabelul nr. 17

BOLI ŞI CONDIŢII PATOLOGICE IMUNODEPRESIVE
(modificat după MATTHAY şi GREENE, 1980)

Alterarea funcţiei barierei cuateomucoase:

— pacienţi intubaţi;
— pacienţi cu catetere intravenoase sau uretrale;
— leziuni cutanate, mucoase;
— pacienţi cu dismicrobisme — denutriţi, terapie cu antibiotice;
— imunodeficienţe de IgA secretorie;
— toxicomani ce-şi injectează droguri i.v.

Scăderea funcţiei bactericide a leucocitelor:

— leucoze mieloide;
— boală granulomatoasă cronică;
— granulocitopenie indusă de medicamente;
— corticoterapie;
— acidoze;
— arsuri;
— hipocomplementemie;
— deficit în proteină-serică, s,

Scăderea răspunsului imun umoral:

— leucoze limfatice;
— limfosarcoame;
— mielom multiplu;
— sindrom neoplazic;
— hipogammaglobulinemie congenitală;
— terapie cu antimetaboliţi sau citotoxice.

Depresia răspunsului imun celular:

— boală Hodgkin;
— corticoterapie;
— uremie;
— sarcoidoză;
— cancere depăşite terapeutic;
— terapie cu antimetaboliţi sau citotoxice;
— sindrom de imunodeficienţă dobîndită (SIDA).

10.2 Etiologie

Etiologia pneumoniilor apărute la imunodeprimați este extrem de polimorfă. Aceste infecții sînt generate mai ales de agenți patogeni (Tabelul nr. 18). Prin urmare, la această categorie de bolnavi precizarea profilului imun, dar mai ales stabilirea cît mai rapidă a etiologiei sînt imperative majore, de care depinde în principal reușita sau eșecul terapeutic. Multitudinea de agenți patogeni infecțioși care pot produce pneumonii la organismele imunodeprimate (Tabelul nr. 18) relevă faptul că nu

Tabelul nr. 18

ETIOLOGIA PNEUMONIILOR LA IMUNODEPRIMAȚI (DUPĂ MEYER, 1983) [24]

Bacterii aerobe	Fungi	Paraziți	Virusuri
Staphylococcus aureus	Specii de *Candida*	*Strongyloides*	*Citomegalovirus*
Pseudomonas aeruginosa, enterobacteriaceae	Specii de *Aspergillus*	*Toxoplasma gondi*	*Varicella-Zoster*
	Specii de *Mucor*		
	Alte *Phycomycetes*		
alți bacili Gram-negativi	*Cryptococcus neoformans*	*Pneumocystis carini*	*Herpes simplex* virus Epstein-Barr
Nocardia asteroides	*Coccidioides immitis*		
M. tuberculosis	*Histoplasma capsulatum*		
alte micobacterii	*Blastomyces dermatidis*		
Legionella pneumophila	*Petriellidum boydii*		
alte *Legionellaceae*	Alți fungi		
Specii de *Bacteroides*			
Specii de *Actinomycetes*			
Specii de *Peptostreptococcus*			
Specii de *Peptococcus*			
Specii de *Fusobacterium*			

există o schemă terapeutică, oricît de complexă, care să „acopere" întreg acest spectru etiologic posibil.

Din punct de vedere statistic, unii agenți patogeni sînt implicați mai frecvent în apariția unor pneumonii, în funcție de deficitul imun dominant al gazdei (Tabelul nr. 19). Într-o oarecare măsură, acest tabel poate orienta clinicianul în alegerea antibioticelor sau chimioterapicelor, mai ales în pneumoniile cu germene necunoscut. După precizarea etiologiei, terapia va fi — atunci cînd este cazul — „ajustată", în mod „țintit", iar antibiograma unor bacterii izolate este, nu de puține ori, de utilitate maximă.

10.3. Fiziopatologie

Apare evident faptul că mecanismele fiziopatologice sînt corelate cu localizarea deficitului de apărare al gazdei, deficit ce poate interesa :

— mecanismele nespecifice de apărare (barierele cutaneomucoase, PMN și în general sistemul fagocitar) ;

— mecanismele specifice — imune — de apărare, iar în cazurile de imunodeficiențe severe pot fi perturbate atît mecanismele nespecifice, cît și cele specifice de apărare (fig. 12).

Majoritatea pneumoniilor la imunodeprimați sînt generate de bacterii — uneori anaerobe — prin inhalarea sau aspirarea acestora de la nivelul orofaringelui. Apar astfel o serie de pneumonii de aspirație — adesea uni sau poliabcedate — care se corelează relativ frecvent cu anumite condiții redutabile de risc, cum ar fi stările comatoase, intubația traheală, traheostomia etc.

În alte cazuri pneumoniile la imunodeprimați pot apare în mod „secundar" ca metastaze septice — hematogene — cu puncte de plecare cutanate (escare etc.), din cateterele i.v. sau uretrale menținute mai multe zile etc.

Bolnavii imunodeprimați internați pot dezvolta îndeosebi pneumonii așa-zise „primare" prin inhalarea de aer contaminat cu bacterii „de spital", cu multirezistență la chimioterapice, cu virusuri etc. — *hospital aquired-pneumonia* [5].

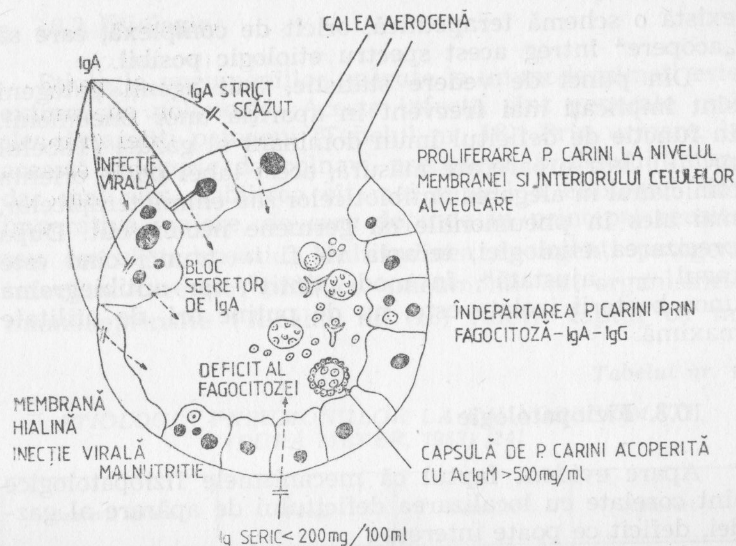


Fig. 12. Reprezentarea schematică a mecanismelor de apărare alveolare folosind ca exemplu pneumonia cu *Pneumocystis carini*. Reducerea unuia din factorii sinergici sub un nivel critic conduce la infecție.

Cei mai frecvenți germeni implicați în etiologia acestor pneumonii sînt *Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, E. Coli, Proteus* și *Bacteroides,* care produc la nivel pulmonar arii întinse de necroză, interesînd în special pereții alveolari, urmate de colecția de fibrină și sînge în spațiile alveolare. Histopatologic aceste procese apar pe fondul unei vasculite acute însoțite rapid de necroză segmentară progresivă, constituindu-se astfel tabloul pneumoniilor necrozante. Acest aspect de tip bronhopneumonic cu abcedări și necroze segmentare lobare uni sau bilaterale se datorește cel mai adesea unei etiologii pluribacteriene.

În cazul bonavilor cu deficite ale imunității mediate celular nu de puține ori se constată reactivarea unor procese tuberculoase vechi sau dezvoltarea (mai rar) unor infecții pulmonare cu microbacterii atipice [25]. Prezența unei astfel de determinări pulmonare trebuie să atragă

atenția asupra existenței unui posibil limfom, știut fiind că astfel de infecții pot preceda cu ani de zile declanșarea clinică a limfomului.

Infecția cu fungi *(Aspergillus, Candida, Histoplasma* etc.) își exercită efectul local distructiv pe căi foarte variate ; de exemplu, *Aspergillus* invadează vasele pulmonare generînd tromboze și infarcte pulmonare consecutive, efecte distructive ce se însoțesc frecvent de necroze segmentale urmate sau nu de escavare și respectiv de formare de *fungus ball* [3, 4, 13, 29].

Infecțiile virale pulmonare la imunodeprimați recunosc o incidență crescută a virusului citomegalic (VCM), infecția cu acesta fiind atribuită frecvent reactivării unei infecții latente decît a uneia *de novo.* O frecvență relativ mare a acestei infecții se remarcă la pacienții ce au suferit un transplant de organ (cel mai adesea renal). În cazurile de imunodepresie, virusul citomegalic stimulează proliferarea celulelor alveolare, cu obstruarea consecutivă a spațiului alveolar și cu îngroșarea, edemațierea și fibrozarea ulterioară a septului interalveolar.

Mult mai rar se observă infecții viscerale cu virus varicelozoosterian, care însă atunci cînd apar se însoțesc de pneumonii ce se suprainfectează frecvent bacterian, pneumonii cu evoluție de obicei letală.

O altă infecție pulmonară destul de frecventă la imunodeprimați este reprezentată de pneumonia cu *Pneumoncystis carini,* un saprofit (de altfel normal) al plămînului. Acest protozoar recunoaște un ciclu caracteristic în cadrul infecției pulmonare (fig. nr. 12). Astfel, sporozoiții individuali atacă suprafețele celulelor, după care se dezvoltă și se separă de acestea împărțindu-se în două, patru și, în final, opt sporozoiți așezați caracteristic și incluși într-o capsulă cu diametrul de cca 6 microni. Sporozoitul individual, de aproximativ 1-3 microni, iese din capsulă și atacă alte suprafețe celulare reluînd ciclul. În acest fel sporozoiții tapetează spațiile alveolare, alterînd celulele alveolare. Datorită imunodepresiei reacția inflamatorie interstițială este minimă sau absentă, fapt ce permite propagarea în continuare a procesului infecțios.

10.4. Particularități clinice

Este de remarcat faptul că la bolnavii imunodeprimați procesul infecțios pulmonar și/sau sistemic nu mai păstrează aproape nimic din manifestările clinice ale acelorași infecții ce evoluează la imunocompetenți. De multe ori la imunodeprimați procesul infecțios pulmonar evoluează fie torpid, fie extrem de sever. Cu toate acestea, datele clinice reprezintă principala modalitate de suspectare a existenței unei pneumonii la imunodeprimați.

Astfel, apariția tusei, cu sau fără expectorație, dureri toracice, dispnee *sine materia* — rareori cu semne de condensare pulmonară — pot sugera un proces pneumonic, mai ales dacă evoluează într-un context febril. Alteori febra poate lipsi, infecția evoluînd ocult (tuberculoză, infecții fungice etc.), mai ales la persoanele debilitate sau în vîrstă. Prezența bolii infecțioase poate fi totuși suspectată clinic și în aceste cazuri, pe baza cîtorva din următoarele semne clinice și de laborator, ale căror cauze nu au vreo explicație evidentă, ca de exemplu : tahipnee, tahicardie, hipotensiune arterială, leucocitoză sau leucopenie, trombocitopenie, tulburări psihice minime.

Atunci cînd neutropenia este sub 500/mm^3 (la aplazici) există un pericol vital extrem care impune instituirea de urgență, pe o durată scurtă, a unei antibioterapii cu spectru larg pentru a preveni în principal șocul infecțios [4, 27].

Cum s-a menționat, din punct de vedere al evoluției clinice pneumoniile la imunodeprimați îmbracă forme extrem de variate, în funcție de agentul etiologic. Astfel, infecțiile pulmonare cu germeni Gram-negativi se caracterizează prin consolidări lobare fulminante, care în decurs de 24 de ore sînt urmate de excavație și empiem. Spre deosebire de aceștia, fungii dau infecții pulmonare cu evoluție insidioasă și adesea difuză, simulînd însă în unele cazuri o pneumonie francă lobară [3]. Acest tip de infecție este întîlnit în ultima vreme în corelație cu sindromul de imunodeficiență dobîndită, a cărui deficit primordial constă în distrugerea limfocitelor T helper ca urmare a parazitării acestora cu un retrovirus (HTLV III/LAV sau HIV).

10.5. Date paraclinice

În pneumonii investigația radiologică constituie o prețioasă metodă de diagnostic pozitiv de boală. Pe criteriile clinice se poate bănui existența unui proces pneumonic, dar obiectivarea acestuia se face aproape exclusiv prin examene radiologice [9].

Apariția modificărilor vizibile radiologic depinde însă într-o bună măsură de existența unei reactivități pulmonare minime. Astfel, la organismele cu neutropenie reducerea marcată a numărului polimorfonuclearelor întîrzie producerea exudatului, bolnavul putînd avea un proces pneumonic în absența semnelor fizice și a unei imagini radiologice net sugestive.

În același timp trebuie menționat că numai pe baza analizei imaginilor patologice pulmonare vizibile radiologic nu se poate susține cu certitudine o anumită etiologie. Totuși, important este faptul că decelarea unor opacități pulmonare dense pledează în favoarea etiologiei bacteriene (cu bacterii piogene), în timp ce imaginile cu infiltrate pulmonare difuze, predominant de tip „interstițial", pledează pentru etiologia virală, pneumocistică sau bacteriană cu bacterii nepiogene a pneumoniei, cu *Legionella pneumophila, M. pneumoniae, Chlamydia psittaci,* sau *Chlamydia TWAR (Taiwan acute respiratory diseases)* și respectiv cu *Coxiella burneti.*

În ceea ce privește pneumocistoza și legioneloza suspiciunea poate apărea în momentul în care radiologic se constată o întindere rapidă a leziunilor pulmonare în ciuda tratamentului antibiotic [16, 23, 27]. De asemenea, opacitățile întinse, sistematizate sau nu, cu imagini centrale uni sau policavitare, sugerează etiologia lor bacteriană (în special germeni Gram-negativi) sau fungică.

Examenele radiologice permit urmărirea evoluției bolii înspre extensie și agravare, în lipsa chimioterapiei anti-

infecțioase sau în caz de tratament inadecvat, ori înspre regresie și vindecare, atunci cînd terapia etiotropă este corect instituită și supravegheată [17].

10.6. Diagnostic etiologic

Din prezentarea datelor clinico-radiologice reiese cu claritate că stabilirea diagnosticului etiologic în pneumonii, mai ales dacă apar la imunodeprimați, reprezintă un obiectiv major, deoarece permite alegerea unei terapii raționale, sporind procentul de cazuri recuperate.

Se subliniază încă o dată necesitatea ca în pneumonii să fie „eliminată mentalitatea de resemnare și comoditate a unor clinicieni care renunță la orice efort pentru stabilirea unui diagnostic etiologic, tratînd la întîmplare, cu mai multe antibiotice, schimbate unul după altul, sau aplicate concomitent“ [31].

În funcție de deficitul imun dominant al pacientului (Tabelul nr. 19) și al elementelor clinico-radiologice, precizarea etiologiei unei pneumonii se realizează în principal prin următoarele metode:

- **Analiza complexă bacteriologică, fungică, parazitară, virală a secrețiilor bronșioloalveolare** (în primul rînd a sputei) **și a altor produse patologice** (lichid pleural, sînge etc.) obținute prin tehnici diverse:

— preparate umede, proaspete, examinate între lamă și lamelă pot releva îndeosebi fungi. Adăugarea de tuș de China îi evidențiază și mai bine (de exemplu *Cryptococcus neoformans*);

— examinarea preparatului proaspăt de spută între lamă și lamelă poate evidenția prezența de macrofage alveolare — marca originii alveolare a sputei. În acest fel analizele ulterioare își cresc valabilitatea;

— frotiuri colorate cu albastru de metilen, Gram, Ziehl-Nielsen etc. Importanța acestor investigații simple, dacă sînt cît mai corect și rapid efectuate, constă în faptul că pot aduce multe date în sprijinul unui diagnostic etiologic pozitiv;

— culturi pe medii nutritive corespunzătoare (geloză simplă, geloză sînge, medii selective pentru fungi, mediu

Tabelul nr. 19

RELAȚIA TIPUL DE DEFICIT IMUN – AGENT ETIOLOGIC

Alterarea mecanismelor de apărare nespecifice

— Alterarea funcțiilor barierei cuataneomucoase:
— stafilococi;
— *Escheria Coli*;
— *Klebsiella*;
piocianic;
anaerobi (*Bacteroides*);
— *Candida*;
— *Actinomyces israeli*.

— Alterarea apărării prin neutrofile:
— *Pseudomonas*;
Serratia;
— stafilococi;
— *Nocardia*;
Candida;
— *Aspergillus*.

— Alterarea sistemului complement:
— C_1q — pneumococ;
— stafilococ auriu;
— C_{1r} — infecții recurente:
— respiratorii;
— cutanate;
C_2 — pneumococ;
specii de streptococi;
Haemophilus influenzae
— frecvent acest deficit se asociază și cu deficit în factor B.
— C_3 — infecții severe cu:
— pneumococ,
— *Haemophilus influenzae*,
Neisseria meningitides,
— streptococi-hemolitici.
— Factor I — infecții recurente severe (idem C_3).
— C_5, C_6, C_7, C_8:
— toxoplasmoză;
— bruceloză;
— infecții sistemice cu *Neisseria*.
— CR_3:
— *Klebsiella*,
stafilococ auriu,
streptococi-hemolitici,
Escherichia Coli.

Tabelul nr. 19 (continuare)

Alterarea mecanismelor de apărare specifice
— Hiporeactivitatea imunității mediată umoral:
— pneumococ,
— *Haemophillus,*
— *Pseudomonas,*
— *Pneumocystis carini.*
— Hiporeactivitatea imunității mediată celular:
— *Mycobacterium tuberculosis,*
— *Candida,*
— *Listeria,*
— virusuri herpetice,
— toxoplasma,
— *Pneumocystis carini.*

Lowenstein etc.), trebuie interpretate în contextul clinic respectiv.

Izolarea agentului cauzal din lichidul pleural, sucul pulmonar extras prin puncție „albă", sînge, lichid cefalorahidian are semnificație diagnostică aproape certă și mult mai modestă cînd se face din spută, aspirat traheal, exudat faringian sau nazal, urină etc. În unele situații clinice o mare valoare diagnostică are aplicarea acestor tehnici și pentru alte produse, cum ar fi de exemplu puroiul din pustule cutanate sau mucoase, fragmentele tisulare prelevate prin puncții-biopsii sau chiar piesele de exereză. Punerea într-un mediu de cultură adecvat doar a segmentului de cateter ce fusese, înainte de extragerea sa, situat strict i.v. permite uneori identificarea bacteriei generatoare a septicemiei.

Analiza cantitativă a populațiilor microbiene din secrețiile traheobronșice sporește în mod apreciabil șansa ca germenii vizualizați pe frotiuri să fie cei care au generat procesul pneumonic [18, 20].

După obținerea în cultură a tulpinii microbiene ce poate fi incriminată în procesul pneumonic, studiul sensibilității se va efectua numai în situații deosebite, acesta nefiind de obicei de utilitate imediată. Antibiograma bacteriei incriminate va fi efectuată în cazul cînd germenele respectiv recunoaște variații ale sensibilității sale la antibiotice și în nici un caz atunci cînd germenele identificat are o sensibilitate cunoscută certă. Este de asemenea de menționat faptul că antibiograma efectuată față de flora globală a sputei nu are absolut nici o valoare [2, 3, 6, 19].

Îndeosebi la subiecții imunodeprimați, fungii pot coloniza segmentul proximal al căilor aerifere (faringe, trahee etc.). De aceea decelarea acestora în spută, exudat faringean sau chiar aspirat traheal nu exprimă întotdeauna etiologia reală a unei pneumonii.

Faptul că persoanele imunodeprimate cunosc o colonizare mai abundentă cu fungi este cu atît mai important de știut cu cît unii fungi (în special *Candida*) cresc în produsele de laborator la temperatura camerei ; în condițiile examinării lor tardive rezultatul astfel obținut poate fi fals pozitiv.

Dat fiind coeficientul mare de eroare al examenului de spută din cauza contaminării acesteia cu flora orofaringiană, un accent deosebit se va pune pe recoltarea corectă a sputei, precum și pe stabilirea unei colaborări strînse, permanente, între clinician și bacteriolog.

Pentru a se evita contaminarea secrețiilor bronhoalveolare cu flora orofaringeană s-au introdus metode invazive de recoltare a acestora și anume :

— *Puncția transtraheală,* care se execută cu un trocar în spațiul intercricoidian. Prin trocar se introduce un cateter pînă în bronșii. Se injectează cîțiva milimetri de ser fiziologic, după care se aspiră serul fiziologic amestecat cu secrețiile bronșice.

O complicație, de obicei benignă, care poate apare, este emfizemul subcutan local.

— *Bronhoscopia.* Prin studiul aspiratului bronșic și eventual a biopsiei pulmonare realizate cu ajutorul fibroscopului flexibil, Matthay a găsit un randament diagnostic al metodei de 84%, prin efectuarea a 25 de endoscopii la 19 bolnavi imunodeprimați [21].

La trombocitopenici există un risc mare de hemoragie masivă, chiar fatală, mai ales după biopsii bronșice. De aceea normalizarea zestrei trombocitare prin transfuzii

de masă plachetară prebronhoscopie și oxigenarea artificială intensă în timpul endoscopiei devin obligatorii la acești bolnavi.

Biopsia bronșică are contraindicație aproape absolută la uremici ; de asemenea, insuficiența respiratorie severă, cardiopatiile grave sînt alte afecțiuni în care examenul bronhologic nu se poate efectua.

În ceea ce privește randamentul său diagnostic în pneumonii, limita acestei metode o constituie faptul că prin manoperele de anestezie și pasajul bronhoscopului prin orofaringe este antrenată în căile aerifere inferioare și flora orofaringeană, astfel încît rezultatele obținute prin studiul aspiratului bronșic pot fi parțial eronate.

Totuși fibroscopia permite diagnosticarea unei suite largi de boli bronhopulmonare (neoplasme, colagenoze, sarcoidoză, corpi străini intrabronșici, bronșiectazii etc.), dintre care unele pot genera „în mod secundar" pneumonii grave, recurente, cu etiologii dintre cele mai diverse, în care fără contribuția bronhologului rezolvarea unor asemenea cazuri nu ar putea fi posibilă.

— *Lavajul bronhoalveolar* (LBA), realizat cu ajutorul unui fibroscop menținut în arborele bronșic, constă în spălarea de 4 ori, cu cîte 50 ml de ser fiziologic, a teritoriului alveolar, urmată tot de atîtea ori de aspirarea lichidului care inundă și spală zona [4, 21, 23].

— *Puncția pulmonară transtoracică* cu ac ultrafin (mărimea 20 sau 22 [32]) urmată de aspirarea de suc pulmonar din focarul pneumonic permite izolarea îndeosebi de fungi sau bacterii [33]. Pneumotoraxul și mai rar hemoragiile sînt complicații care limitează practicarea de rutină a acestei tehnici. Cîteodată, mai ales în încercarea de a puncționa mici pleurezii parapneumonice se produce puncționarea parenchimului pulmonar. Cei cîțiva mililitri de suc pulmonar extrași, de obicei sangvinolent, vor trebui obligatoriu studiați bacteriologic, eventual și micologic [32].

— *Biopsia pulmonară cu torace deschis* reprezintă ultima metodă diagnostică intravitam la care se apelează în cazul pneumoniilor extensive grave, cînd precedentele

metode de diagnostic au eșuat sau nu s-au putut efectua [21]. Această metodă de diagnostic se impune a fi efectuată indiferent de starea clinică (gravă sau mai puțin gravă) a pacientului, cu precădere la cei gravi, întrucît de rapiditatea stabilirii diagnosticului etiologic depinde în mare măsură evoluția ulterioară și prognosticul.

• **Reacțiile serologice** (cu prelevarea de seruri perechi pentru a urmări dinamica titrurilor anticorpilor specifici) se execută ori de cîte ori se suspectează boli cu etiologie virală (citomegalie, mononucleoză infecțioasă), legioneloză, boli parazitare (pneumocistoză, toxoplasmoză), etiologie micoplasmatică, febră Q etc.

Valoarea diagnostică a acestora este mult diminuată la imunodeprimați, care de obicei nu pot răspunde la stimulul antigenic prin niveluri semnificative de anticorpi.

• **Tehnicile de imunofluorescență**, în care se pun în contact diferite produse patologice ce conțin variate antigene cu imunoseruri specifice, permit cîteodată precizarea diagnosticului. Specificitatea acestor examene fiind destul de redusă, în absența utilizării unor seruri cu anticorpi monoclonali, interpretarea rezultatelor trebuie făcută cu mult discernămînt. Semnificația diagnostică a acestor teste — aplicate totuși rar în clinică — este sporită cînd produsele examinate sînt : sîngele, lichidul pleural sau de lavaj bronhoalveolar, lichidul cefalorahidian.

• **Testele cutanate** (de decelare a hiperergiei față de diferite antigene, spre exemplu derivat proteic purificat, candidină, toxoplasmină etc.) au o valoare diagnostică redusă, mai ales în cazurile în care la baza procesului de imunodeficiență stă alterarea mecanismelor imunității mediate celular.

10.7. Diagnostice diferențiale obligatorii

Pneumoniile infecțioase la imunodeprimați trebuie deosebite de pneumopatiile neinfecțioase care pot apărea la această categorie de subiecți (Tabelul nr. 20).

Tabelul nr. 20

PNEUMOPATIILE NEINFECȚIOASE
(modificat după Sylvie Castaigne, 1981)

Pneumopatii medicamentoase :

— prin efect |toxic direct — nitrofurantoină, Bleomicyn, busulfan extrem de rar cicloifosfamidă;
— prin mecanisme „imunoalergice" — methotrexat.

Pneumopatii ce exprimă coafectarea pulmonară a unor boli sistematice:

— limfoame;
— leucoze;
— plămîn hiperleucocitar în leucemiile monoblastice sau mieloblastice;
— neoplasme;
— colagenoze;
— vasculite etc.

Pneumopatii nespecifice:

— hemoragiile intrapulmonare (secundare unei coagulopatii intravasculare diseminate sau unei atingeri vasculare specifice în cursul colagenozelor);
— pneumopatii interstițiale de cauză nedeterminată (virus?, reacție imunologică?).

La subiecții tratați cu citostatice anamneza poate de obicei sugera care dintre medicamente ar fi generat pneumopatia iatrogenă.

Confirmarea se face însă prin unele teste (degranularea bazofilelor, transformarea limfoblastică) sau decelarea de anticorpi specifici antimedicamentul bănuit sau corespunzător unuia dintre metaboliții acestuia [4].

Hemoragiile intrapulmonare, intîlnite mai ales la trombocitopenici, pot fi diagnosticate prin lavaj bronhoalveolar, care evidențiază macrofage încărcate cu hemosiderină [10].

10.8. Considerații terapeutice generale

Pneumoniile la imunodeprimați sînt o mare urgență. De aceea în caz de suspiciune trebuie precizat foarte prompt dacă bolnavii se află în stadiul preasfixic sau chiar asfixic, deoarece cei cu insuficiență respiratorie severă trebuie tratați în secții bine utilate, inclusiv cu posibilități de asistare mecanică a ventilației. În aceste cazuri grave (care din punct de vedere funcțional nu pot fi explorate pletismografic), valorile P_aO_2 și P_aCO_2 permit aprecierea severității insuficienței pulmonare, a agravării sau ameliorării sale sub tratament. Aceste determinări fac posibilă și monitorizarea administrării prudente a oxigenului [16].

Terapia codificată a șocului infecțios, combaterea acidozei, a dezechilibrelor hidroelectrolitice, insuficienței cardiace etc. reprezintă alte obiective prioritare ce trebuie urmărite în funcție de situația clinică.

Pneumoniile la imunodeprimați fiind cauzate mai ales de agenți oportuniști (Tabelul nr. 18), deci și foarte greu de tratat, efortul de stabilire al unui diagnostic etiologic — chiar apelînd la metodele invazive amintite de prelevare a produselor patologice, de preferat înaintea începerii terapiei antiinfecțioase — trebuie să fie maxim, întrucît terapia empirică scade șansa vindecării acestor bolnavi.

Evoluția uneori fulminantă a unui proces pneumonic, îndeosebi la neutropenici, splenectomizați etc., necesită instituirea unei scheme terapeutice antiinfecțioase în primele ore de la debutul bolii pe criterii de probabilitate [16, 17, 18, 26, 29, 33].

Corectarea deficitelor imune (cînd este posibil) este un alt obiectiv important în tratarea acestei categorii de bolnavi [16].

10.9. Terapie etiotropă

În funcție de etiologie, eventual și de rezultatele chimiosensibiltății germenilor izolați (atunci cînd este cazul), tratamentul etiotrop „țintit" este principala modalitate de rezolvare cu succes a unei pneumonii. Sînt însă necesare trei condiții : căile aerifere să fie permea-

bile, colecțiile purulente (pleurale sau bronhipulmonare) să fie drenate, iar starea de nutriție să fie restabilită [18].

Considerăm necesar să prezentăm dozajul uzual al medicației antiinfecțioase, precum și intervalele dintre prize la subiecții imunodeprimați care dezvoltă un proces infecțios, inclusiv pulmonar (Tabelul nr. 21).

În timp ce durata antibioterapiei în pneumoniile la pacienții fără imunodepresii este scurtă (în medie 6-9 zile), la cei imunodeprimați ea poate ajunge la 3-4 săptămîni.

Oprirea administrării antibioticelor la aceștia se va face cu multă prudență, după cîteva zile de la remiterea semnelor clinice de infecție, eventual — mai rar — renunțînd în „trepte" la cîte un antibiotic în cazul asociațiilor de antibiotice.

La neutropenici sistarea antibioterapiei se va face numai după ce neutrofilele depășesc cu mult valoarea absolută de 500/mm³ [3, 12, 23, 24, 27].

În Tabelul nr. 22 sînt prezentate cîteva modalități de instituire a medicației antiinfecțioase în pneumoniile grave cu etiologie neprecizată, ci doar bănuită, la subiecții imunodeprimați.

Prin urmare, pneumonia suspectată de a avea etiologie piocianică sau alte enterobacteriacee va beneficia (mai ales la neutropenici) de o schemă care include de exemplu Gentamicin + Carbenicilină ; Oxacilina va fi utilizată ori de cîte ori este incriminat stafilococul.

În infecțiile grave stafilococice asociat Oxacilinei se poate administra Gentamicin și eventual Rifampicină. De o utilitate din ce în ce mai mare par a fi cefalosporinele de generația a III-a și fluorochinolonele.

În suspiciunea de pneumocistoză tratamentul de elecție va fi cu Cotrimoxazol (în doze mari 100-110 mg/kgc/zi), în nocardioză cu sulfadiazină, iar în infecțiile fungice cu Amphotericin B ± flucitozină.

În cazul tuberculozei hematogene, recomandăm adminstrarea de 4 antituberculoase concomitent — din care să nu lipsească Pirazinamida și nici Rifampicina. În aceste cazuri — dată fiind imunodepresia celulară marcată —

Tabelul nr. 21

DOZELE UZUALE ALE MEDICAȚIEI ANTIINFECȚIOASE

(după Gersten și Armstrong, 1984)

Medicament	Doza zilnică în:		Interval între doze (în ore)*
	mg/kilocorp	g/zi	
Amikacin	15		12 sau 8
Ampicilină	200	12	6 sau 4
Amphotericină B	1		o dată pe zi
Carbenicilină	400-600	30-40	4
Cloramfenicol	50-100	4	6
Clindamycin	30-40	2-3	6
Cefamandole	100-200	12	6
Cefazolin	50-100	6	6 sau 4
Cefoxitin	100-200	12	6 sau 4
Cicloserină	15	0,75-1	6 sau 12
Eritromicină	15-50	4	6
Etambutol	15		o dată pe zi
Etionamidă	10-15	0,5-1	8-24
5'-Fluorocitosina	150		6
Gentamicin/ Tobramycin	5		6
Izoniazidă	3-5	0,3	o dată pe zi
Moxalactam	50-200	4-12	8
Oxacilină/Nafcilin	100-200	12	6 sau 4
PAS	200	10-12	8-24
Penicilină G	20 000 000 U		6 sau 4
Pentamidină	4		o dată pe zi (14 zile)
Pirazinamidă	25	maximum 2,5	o dată pe zi
Rifampicină	9	0,6	o dată pe zi
Sulfamide	variază cu drogul		
Streptomicină (în tuberculoză)	15	1	12 sau 24
Tetraciclină	10-20	1	6
Thiabendazole	50		de două ori pe zi (două zile)
Ticarcilin	250-300		4
Trimethoprim-Sulfamethoxazole**	100-110		6-8
Vancomycin		4	

* Intervalul mai mic între prize se recomandă la pacienții neutropenici

** Fiecare tabletă conține 80 mg Trimethoprim și 400 mg Sulfamethoxazole.

Tabelul nr. 22

MEDICAȚIA ANTIINFECȚIOASĂ FĂRĂ PRECIZAREA AGENTULUI ETIOLOGIC
(modificat după MEYER, 1983)

Agentul etiologic suspectat	Medicația
Pseudomonas aeruginosa *Enterebacteriaceae*	— o penicilină antipiocianică (Carbenicilină, Ticarcilin sau Piperaccilin) — un aminoglicozid (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin).
Anaerobi din căile respiratorii superioare	Penicilina G
Stafilococ auriu	oxacilină sau o cefalosporină: Aslocilin, Mezlocilin, Cefoperazone, Cephalothin, Ceftazidim.
Aspergillus specii *Candida specii* Alți fungi	Amphotericin B (de preferat amfotericină-B-liposomală)

rezultatele terapiei sînt de multe ori nefavorabile, boala înregistrînd o evoluție gravă — letală.

Infecțiile virale apărute la subiecții cu imunodepresie (virusul citomegalic, varicelozoosterian, virusurile gripale etc.) nu beneficiază de terapie etiotropă eficace. Totuși s-au descris și aplicat unii agenți cu oarecare acțiune antivirală cum ar fi : Acyclovir-ul, adenozinarabinozidul, interferonii.

10.10. **Măsuri profilactice**

Bolnavii cu imunodepresii grave trebuie izolați în camere, de preferat *germ-free*, cu personal de îngrijire propriu, deziderate greu de realizat. Se apreciază de asemenea că dintre vaccinuri, o oarecare valoare o are vaccinul antigripal, cu condiția ca acesta să fie efectuat împotriva virusului gripal circulant în condițiile epidemiologice existente la acea dată.

Imunizarea antipiocianică [35], valoroasă la arși, pare inoportună în celelalte cazuri de imunodepresie, în schimb cea împotriva virusului varicelozoosterian ar fi mai promițătoare [19], ca și cea din profilaxia infecțiilor pneumococice la splenectomizați.

Prevenirea pneumoniilor secundare de aspirație, în general a celor cauzate de germeni „de spital", se face în cadrul măsurilor de combatere a infecțiilor intraspitalicești, cu atenție specială acordată decontaminării aerului și a instrumentarului destinat căilor aeriene (tubulatura și umidificatorul pentru oxigen, canula de traheostomie, sondele de aspirație etc.).

Încercările de profilaxie cu antibiotice [3] sau cu transfuzii de masă leucocitară [33, 34] la neutropenici nu au avut rezultate concludente. Cheeseman și colaboratorii (1975) au obținut un oarecare efect protector în reducerea infecțiilor citomegalice la subiecții supuși transplantului renal prin folosirea interferonilor leucocitari [7].

Pacienții cu leziuni pulmonare tuberculoase nu vor fi imunizați cu vaccinuri vii (de exemplu, antirujeolic, antipoliomielitic, antirubeolic și în special antivariolic [12]).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ANDERSON, R. J.; SCHAFER, L. A.; OLIN, D. B.; FICKHOFF, T. C., *Infections risk factors in the immunosuppressed host*, Amer. J. Med., 1973, *54*, 453.
2. BERCEA, O.; DIACONESCU, CORNELIA; STOICESCU, P.; MARTINAȘ, OLGA, *Contribuții la ameliorarea tehnicilor de examen bacteriologic al sputei în bolile bronhopulmonare cronice netuberculoase*, Pneumoftiziologia, 1984, **33**, *3*, **269**.
3. BLANCK, H.; CASTELLINO, R. A., *The diagnosis of pulmonary infections in patients with altered immunity*, Semin. Roentgenol., 1975, *10*, 63.
4. CASTAIGNE, SYLVIE; MAYAUD, G., *Pneumopathies des immunodéprimés*, Rev. Prat., 1981, **31**, *28*, 2027.
5. CĂRUNTU, F., *Aspecte actuale în problema infecțiilor intraspitalicești*, Viața Medicală, 1972, XIX, *20*, 923.
6. CĂRUNTU, F.; CĂRUNTU, VERONICA, *Vademecum de boli infecțioase*, Editura Medicală, **București, 1979.**

7. CHEESEMAN, S. H. ; RUBIN, R. H. ; STEWART, J. A., *Prophylactic interferon in renal transplantion effects on cytomegalovirus and herpes simplex virus infection*, New Engl. J. Med., 1979, 300, 1345.
8. DEKKER, A. W. ; ROZEMBERG-AISKA, M. ; SIXMA, J. J. ; VERHOEF, J., *Prevention of infection by trimethoprim-sulfamethoxazole plus amphotericin B in patients with acute non-lymphocytic leukemia*, Ann. Intern. Med., 1981, *95*, 555.
9. DOGARU, D. ; ISPAS, L. T. ; CERNICA, L. ; NICOLAU, G. ; ȘTEFAN, D., *Pneumonia bacteriană gravă la adulți. Aspecte clinice și terapeutice privind 61 de cazuri*, Pneumoftiziologia, 1984, XXXIII, 2, 163.
10. DREW, S. L. ; FINELY, J. N. ; GOLDE, D. W., *Diagnostic lavage and occult pulmonary hemorhage in trombocytopenie immunocompromised patients*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1979, *116*, 215.
11. GEORGE, W. L. ; FINEGOLD, S. M., *Bacterial infections of the lung*, Chest, 1982, **81**, *4*, 502.
12. GERSTEN, M. ; ARMSTRONG, D., *Infections in lymphoma patients*, în *Diseases of the lymphatic system. Diagnosis and Therapy*, ed. David W. Molander, Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Tokyo, 1984, 228.
13. GOLD, E., *Infections associated with immunologic deficiency dseases*, Medical Clin. North. Amer., 1974, *58*, 649.
14. GORDON, D. L. ; HOSTETTER, M. R., *Complement and host defence against microorganisms*, Pathology, 1986, *18*, 365.
15. HORAN, M. A. ; LEANY, B. C. ; FOX, R. A. ; STRETTON, T. B. ; HAENEY, M., *Immunological abnormalities in patients with chronic bronchial suppuration : a possible relationship with endotoxemia*, Br. J. Dis. Chest, 1984, *78*, 66.
16. ISPAS, L. T. ; STREINU-CERCEL, A., *Pneumoniile infecțioase la pacienții imunodeprimați*, Pneumoftiziologia, 1986, XXXV, *2*, 113.
17. ISPAS, L. T. ; VAINER, E. ; CIPRUT, T. ; SOCOȘAN, G. ; VASILIU, RODICA ; ȘTEFĂNESCU-GALAȚI, T., *Considerații privind diagnosticul și terapia pneumoniei necrozante la adulți*, Pneumoftiziologia, 1984, XXXIV, *3*, 269.
18. ISPAS, L. T. ; VAINER, E. ; DOGARU, D., *Orientări actuale în antibioterapia pneumoniilor infecțioase acute netuberculoase la adult*, Pneumoftiziologia, 1985, XXXIV, 1, 9.
19. IZAWA, T. ; IHARA, T. ; HATTORI, A. ; IWASA, T. ; KAMIYA, H ; SAKURAI, M. ; TAKAHASHI, M., *Application of a liver varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignant diseases*, Pediatries, 1977, 60, 805.
20. MANGIULEA, V. ; GALBENU, P. ; ALGEORGE, G. ; TEODORESCU, LIA ; IVANOV, G., *Lavajul bronhoalveolar în patologia pulmonară*, Pneumoftiziologia, 1984, XXXIII, 3, 253.

21. MATTHAY, R. A. ; FARMER, W. C. ; ODERO, D., *Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in the immnunocompromised host with pulmonary infiltrates*, Thorax, 1977, *32*, 539.
22. MATTHAY, R. A. ; GREENE, W. H., *Pulmonary infections in the immunocompromised patient*, Med. Clin. N. Amer., 1980. 63, 3, 529.
23. MAYAUD C. ; AKOUN, G.,*Conduite du diagnostic des pneumopathies chèz les immunodéprimés*, Méd. et Hyg., 1986, *44*, 585.
24. MEYER, R. D., *Management of pneumonia in the compromised patient*, Medstream. J. Med. Ther., 1983, **3**, *1*, 29.
25. MILLER, J. W. ; HORNE, N. V., *Tuberculosis in immunosuppressed patients*, Lancet, 1979, **1**, *1*, 176.
26. MIHALȚAN, F., *Sindromul de imunodeficiență cîștigată (SIDA), o nouă patologie implicînd și aparatul respirator*, Pneumoftiziologia, 1985, XXXIV, 4.
27. REY, M. ; BEYTOUT, J. ; PETIT, M. F. ; TRAVADE, Ph., *Le traitement des situations fébriles associées à une granulopénie*, Méd. et Hyg., 1986, *44*, 592.
28. SORS, H. ; SAFRAN. D. ; STERN, M. ; DENNEWALD, G. ; REYNAUD, P. ; OFFEREDO, C. ; EVEN, P., *Fidélité comparée de la ponction transtracheale et de la fibroscopie bronchique pour l'identification des pneumopathies bactériennes graves*, Rev. franç. Mal. Resp., 1981, *9*, 474.
29. VALDES-DAPENA, M. A., *Unusual pulmonary infections in immune deficiency*, Ann. Clin. Lab. Sci., 1973, *3*, 224.
30. VOICULESCU, M., *Boli infecțioase*, ediția a III-a, Editura Medicală, București, 1981.
31. VOICULESCU, M., *Orientări în terapia etiologică a pneumonilor*, Viața medicală, 1985, XXXII, *1*, 1.
32. ZAWALA, D. C. ; SCHOFLL, J., *Ultrathin needle aspiration of the lung in infections and malignant disease*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1981, *123*, 125.
33. WILLIAMS, D. M. ; KRICK, J. A. ; REMINGTON, J. S., *Pulmonary infection in the compromised host*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1976, *114*, 339.
34. WINSTON, D. J. ; HO, W. G. ; GALE, R. P., *Prophylactic granulocyte transfusion during chemotherapy of acute nonlymphocytic leukemia*, Ann. Intern. Med., 1981, *94*, 616.
35. YOUNG, L. S. ; MEYER, R. D. ; ARMSTRONG, D., *Pseudomonas aeruginosa vaccine in cancer patients. A report of a controlled prospective trial*, Ann. Intern. Med., 1973, *79*, 518.

CUPRINS

apa este foarte importantă în cursul unei boli. Medicamentele sunt preferabil administrate-n apă (în principal sub formă de soluții)

- antidiareicele = constipantele
- adjuvant = medicament secundar, se asociază cu alt medicament
- profilaxia = prevenirea bolii.
- helmint = vierme parazit intestinal
- coprostază = constipații.
- catabolizare = descompunere

anabolizare = construcție

curativo - profilactică și atipic; profilactic -> curativ.

în uruieli, aligdlemente, enterală sau parenterală

- profilactic (feriști org. de boli, imunitate)
- curativ (tratarea și vindecarea bolii)
- parenterală (altă cale decât cea digestivă)
- politerapie (o combinați a mai multor subst. => optim controlul al crizelor cu efecte adverse minime)
- sinergism (intensificarea act. care se exercită în același timp)
- antagonism (contradicții între ele); potențare (amplifica);
- parasimpaticomimeticele (sunt sinergice indirect cu simpaticomimeticele
- biotransformării medic. = întârzierea catabolizării acestora)

antagonism = contradicție de neîmpăcat

MARCEL BREAZU

CUNOAȘTEREA artistică

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII POPULARE ROMÎNE